

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Janine THIBAUT

Sujet de la Thèse : RECHERCHES DANS LA SERIE DE L'ISOCHROMANNE ET DE L'ISOCHROMENE.

Soutenue le 28 Janvier 1970 devant la commission d'examen

MM. H. NORMANT Président

P. MAITTE Examineurs

G. RIO

J. LEFEBVRE

T H E S E

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Janine THIBAUT

Sujet de la Thèse : RECHERCHES DANS LA SERIE DE L'ISOCHROMANNE ET DE L'ISOCHROMENE.

Soutenue le 28 Janvier 1970 devant la commission d'examen

MM.	H. NORMANT	Président
	P. MAITTE	Examineurs
	G. RIO	
	J. LEFEBVRE	

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES PHYSIQUES

par

Jeanne THIBAUT



Sujet de la Thèse : RECHERCHES DANS LA SÉRIE DE L'ISOCROMANNE ET DE L'ISOCROMÈNE.

Soutenue le 28 Janvier 1970 devant la commission d'examen

Président H. NORMANT
Examinateur P. MATTE
G. RIO
J. LEBREVE

MÉMOIRES DE THÈSES

LABORATOIRE DE CHIMIE XIV DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS
(Professeur MAITTE)

Bât. F, 9, Quai Saint-Bernard, F. 75-Paris-5^e

SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DES ISOCHROMANNES SUBSTITUÉS

Par

J. THIBAUT

RÉSUMÉ

Les isochromannes monosubstitués sur l'hétérocycle ont été synthétisés soit par cyclisation d'éthers α -halogénés dérivant des alcools phényléthyliques convenables, soit par substitution à partir des halogéno-isochromannes. Les agents d'oxydation et les halogènes affectent essentiellement les alkyl isochromannes au niveau du carbone-1. Le comportement du phényl-1 isochromanne est particulier : son oxydation fournit l'acide *o*-benzoyl phényl-acétique, le traitement par le NBS, puis l'éthylate de sodium

conduit à l'*o*-vinylbenzophénone. Ainsi l'ouverture de l'hétérocycle ne s'observe que dans le cas du phényl-1 isochromanne.

Lorsque la position -1 est bloquée (cas des dialkyl -1,1 isochromannes) l'attaque du NBS ou des oxydants se porte sur le carbone-4, ce qui ouvre la voie à de nombreux composés. Une oxydation plus poussée conduit à la céto-lactone correspondante.

SUMMARY

In the first part is described the synthesis of diversely substituted isochromans. The 3-substituted isochromans are obtained by the cyclisation of chloromethylic ethers of the type $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CHR} - \text{O} - \text{CH}_2\text{Cl}$ in protonated medium. By such a method the methyl, ethyl and benzyl-3 isochromans were isolated. The methyl-4 isochroman is formed by cyclisation of the chloromethylic ether of hydratropic alcohol. The 1-substituted isochromans could be obtained either from halogenated isochromans by substitution, or from cyclisation of α -halogenated ether of the type $\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \underset{\text{R}}{\text{CH}} - \text{Cl}$.

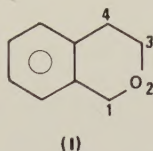
The 1-3 disubstituted isochromans are obtained also by cyclisation of α halogenated ether derived from benzyl alkyl carbinol.

In the second part are studied the reactions of various isochromans with oxidising agents and halides. The

reactivity of isochromans with such agents shows an attack on carbone 1 generally without opening of the heterocyclic ring. SeO_2 , NO_3H , H_2O_2 were used as oxidising agents and it was observed that : 1 mono substituted isochromans are oxidised and give isochroman 1-one, although 1,1' disubstituted isochromans are oxidised at position four ; a longer oxidation gives the corresponding ketolactone. In the same way, halides generally attack the alkyl isochromans at position one. When the position one is blocked the attack by halides takes place on the carbone four. It is an exception for the phenyl 1-isochroman : when this compound is submitted to the action of oxidising agents the *o*-benzoyl phenyl acetic acid is formed and when it is treated with N-bromo-succinimide, followed by sodium ethylate action, the *o*-vinyl benzophenone is produced. In the both cases, there occurs ring opening at the oxygen atom.

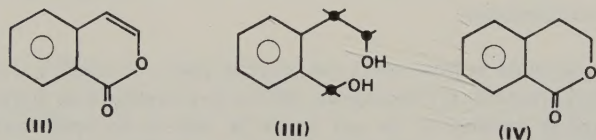
INTRODUCTION

Les dihydrobenzopyranes de structure « iso » ou isochromannes (I) n'ont pas jusqu'à présent fait



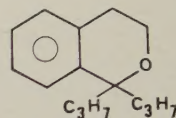
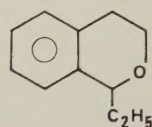
l'objet d'une étude systématique, alors que l'on s'est beaucoup intéressé aux isocoumarines (II) (10) (11). La nature d'éther-oxyde typique de ces composés n'y est peut-être pas étrangère. Cependant, quelques équipes ont abordé l'étude des isochromannes. Ainsi Colonge, Boisdé (1) et Maitte (2) ont mis au point la synthèse de l'isochromanne le plus simple : la cyclisation de l'éther chlorométhyle de l'alcool phényléthylique primaire est pratiquement quantitative. Cette méthode est applicable à d'autres β -arylcabinols, ce qui ouvre l'accès à des isochromannes substitués en -3 ou en -4.

Par ailleurs, les glycols du type (III), accessibles à partir de l'acide homophthalique et de ses dérivés, constituent une matière première intéressante. Ainsi Siegel et Coburn (3) ont préparé divers isochromannes, dont le phényl-3, par cyclisation au moyen de HKSO_4 .

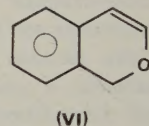
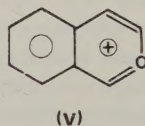


La réactivité de l'hétérocycle, étudiée par Colonge, Boisdé (1) et Maitte (2), a été également abordée par Rieche, Schmitz et Gross. Ces derniers ont étudié

l'halogénéation (4) (5) et surtout l'auto-oxydation (6) (7) et montré la très grande réactivité des isochromannes au niveau du carbone-1. L'existence de ce pôle de réactivité particulier a ouvert la voie à tous les dérivés portant un substituant en 1. Ainsi, l'isochromanone (2) est accessible par oxydation de (II) avec d'excellents rendements, et les isochromannes mono et bisubstitués en -1 tels l'éthyl-1 isochromanne (2) ou le dipropyl isochromanne (2) sont d'obtention évidente, l'un par action de EtMgBr sur le chloro ou le bromo-1 isochromanne, l'autre par action du même Grignard sur IV et cyclisation du diol intermédiaire.



Le système aromatique de base correspondant à l'isochromanne serait l'ion isobenzopyrilium (V), dont on connaît quelques sels, et le système le plus simple isolable à l'état neutre est celui de l'isochromène (VI) résultant de l'accolement en « iso » d'un cycle α -pyranne à un noyau aromatique.

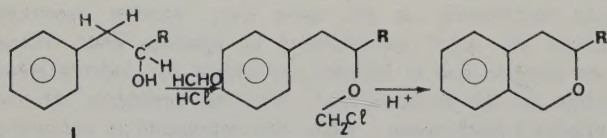


Les isochromènes ont été fort peu étudiés. L'isochromène non substitué a été synthétisé par Chatterjee (8) à partir de l'aldéhyde (*o*-hydroxyméthyl) phénylacétique en 1958. Nous-même l'avons obtenu depuis dans le cadre de notre synthèse de l'isochromanone-4 (9)

I. — SYNTHÈSE D'ISOCHROMANNES SUBSTITUÉS

A. — Isochromannes substitués en -3

Ces isochromannes sont accessibles selon le schéma général : calqué sur celui qui avait permis l'accès à l'iso-



chromanne (1) (2). Les alcools phényléthyliques secondaires sont aisément accessibles à partir du Grignard approprié, opposé à l'aldéhyde phénylacétique fraîchement distillé sous azote. La préparation des alcools

phényléthyliques secondaires (I) n'appelle pas de remarque particulière ; la formation d'éther chlorométhyle est suivie par la disparition du trioxyméthylène, et le produit brut est alors soumis à la cyclisation, dans les conditions déjà écrites, en milieu HCl 10N. Nous avons obtenu (voir partie expérimentale) :

le méthyl-3, l'éthyl-3 et le benzyl-3 isochromanne.

Nous remarquons : si $\text{R} = \text{alkyl}$, les rendements en isochromanne sont acceptables ; mais dans le cas du benzyl-3 isochromanne, la préparation est plus décevante ; le rendement n'a été ici que de 20 p. 100 calculé à partir de l'aldéhyde phénylacétique, mais lors de la préparation du dibenzylcarbinol intermédiaire (diphé-

nyl-1,3 propanol-2), il y a alors formation inévitable de dibenzyle, et l'alcool n'est obtenu qu'avec un rendement de l'ordre de 10 p. 100 après redistillation : c'est surtout au stade préparation de l'alcool qu'il y a résinification, c'est pourquoi, l'éther chlorométhyle a été préparé avec le dibenzylcarbinol brut, non distillé.

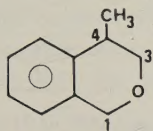
La méthode ne s'applique pas à la préparation du phényl-3 isochromanne. En effet, lorsque l'on essaie de préparer l'éther chlorométhyle du diphényl-1,2 éthanol, seul le diphényl-1,2 chloro-1 éthane est isolé avec un rendement de 75 p. 100.

B. — Isochromannes substitués en -4

Le seul isochromanne que nous ayons préparé dans cette série est le méthyl-4 isochromanne obtenu par cyclisation de l'éther chlorométhyle de l'alcool hydratropique $C_6H_5-CH-CH_2OH$. L'extension de



la réaction est évidente.



C. — Isochromannes substitués en -1

Synthèses et études RMN. — Un certain nombre d'isochromannes substitués en -1 ont déjà été décrits (2). Ces isochromannes avaient été préparés par action des Grignards sur le chloro ou le bromo-1 isochromanne, aisément accessibles par action de Cl_2 ou du NBS sur l'isochromanne. Nous en avons préparé d'autres par la méthode, beaucoup plus générale, qui consiste à cycliser les éthers α -chlorés $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-CHCl-R$.

Nous donnons ci-dessous les constantes physiques des divers isochromannes préparés :

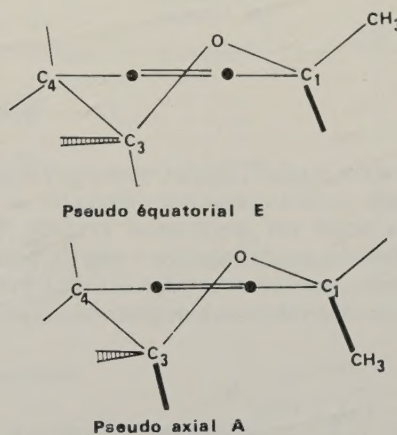
	Point d'ébullition ou de fusion	n_D^{25}
Méthyl 1-isochromanne . .	$E_{14} = 98^\circ$	1,5334
Éthyl 1-isochromanne . .	$E_{12} = 103^\circ$	1,5532
Propyl 1-isochromanne . .	$E_{14} = 123^\circ$	1,5238
Benzyl 1-isochromanne . .	$E_{0,1} = 125^\circ$	1,5853
Phényl 1-isochromanne . .	$F = 87^\circ$	

Étude RMN des divers isochromannes substitués en -1. — *Méthyl-1 isochromanne.* — 3 protons du CH_3 : doublet centré à 1,46 ppm, $J = 7$ cps ; proton en 1 : quadruplet centré à 4,80 ppm, $J = 7$ cps.

En fait, la structure fine montre deux quadruplets d'importance inégale, décalés de 1,2 cps. Le modèle moléculaire montre que l'anneau isochromannique est une demi-chaîne, et deux conformations sont possibles pour le méthyle en -1 : pseudo-équatorial (E) et pseudo-axial (A). Dans la forme (E), le proton en 1, axial, est très proche du proton axial en 3.

Le spectre RMN de l'éthyl-3 isochromanne montre le pic unique attendu à 4,7 ppm pour les protons en -1, les protons en -4, sortent à 2,55 ppm sous forme d'un doublet : $J = 7$ cps, et le proton en -3 sous forme d'un quintuplet centré à 3,46 ppm : $J = 7$ cps. On retrouve ce couplage de 7 cps pour les protons du groupe éthyle. L'absence de structure fine pour le doublet dû aux protons en -4 montre que ceux-ci sont équivalents pour le H en -3 : ceci serait en faveur d'une structure souple de l'anneau hétérocyclique, car on ne note pas de couplage en β entre les protons en 4 et le CH_2 de l'éthyle.

Le spectre RMN de cet isochromanne montre, outre les quatre protons aromatiques, 3 protons du CH_3 , doublet à 1,17 ppm, donc peu déplacé ($J = 7$ cps), 1 proton en 4, quadruplet centré à 2,75 ppm, 2 protons en 1, pic unique à 4,60 ppm. Quant aux protons en -3 ils apparaissent sous forme d'un octuplet correspondant à un système ABX, avec $J_{gem} = 11$ cps, et centré à 3,68 ppm. Avec ces données, il est difficile de tirer des conclusions en ce qui concerne la rigidité ou non du cycle : on a un mélange des deux énantiomères, et il y a équivalence des protons en 3 pour le proton en -4.



Or, les protons en -3 sortent sous forme d'un massif complexe de 16 bandes, entre 3,45 et 4,30 ppm, et les deux protons en -4 également en massif complexe, moins

Éthyl-1 isochromanne

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
4,58 ppm	1	Triplet dédoublé	H_1	$J = 5,5$ cps
3,35 à 4,25	2	16 bandes	H_3	
2,72	2	Multiplet	H_4	
0,88	3	2 triplets superposés	CH_3	$J = 6,5$ cps
1,30 à 2,25	2	Multiplet	CH_2	

net, entre 2,30 et 3,20 ppm. Dans les tableaux suivants, nous donnons les caractéristiques RMN des divers alkyl-1 isochromannes préparés.

Propyl-1 isochromanne

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
4,66 ppm	1	Triplet	H ₁	J = 5,5 cps
3,40 à 4,30	2	16 bandes	H ₃	
2,20 à 3,20	2	Multiplet	H ₄	

Benzyl-1 isochromanne

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
4,87 ppm	1	Triplet dédoublé	H ₁	J = 6 cps
3,75	2	Multiplet	H ₃	
2,5 à 3,2	2	Massif chevauchant avec les H du benzyle	H ₄	

Phényl-1 isochromanne

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
5,58 ppm	1	Singulet	H ₁	
3,5 à 4,8	2	Octuplet	H ₃	J = 5,5 cps
2,67 à 3,07	2	Multiplet 4 pics	H ₄	J = 5,5 cps

On peut, pour ces isochromannes, et d'autres isochromannes précédemment décrits (2), dresser le tableau des déplacements chimiques du proton en -1 en fonction du substituant :

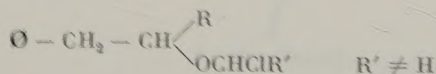
Substituant	R = C ₂ H ₅ - H - C ₃ H ₇ - CH ₃ - CH ₂ O - OCH ₃ O						
δ _{ppm}	4,58	4,65	4,66	4,80	4,87	5,32	5,58
Substituant	-O - isochromanne -OCOCH ₃ -OC ₂ H ₅ -OC ₄ H ₉						
δ _{ppm}	6,0 (*)			6,90	5,42	5,43	

(*) Valeur de δ identique à celle du -H benzylique de l'acétal de benzaldéhyde.

Dans ce tableau, les substituants sont classés dans l'ordre des déplacements croissants vers les champs faibles.

D. — Isochromannes disubstitués en -1,3

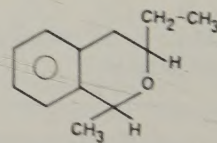
La littérature n'offrait aucun exemple d'isochromannes substitués en deux positions différentes de l'hétérocycle. Leur accès est maintenant évident. En effet, l'halogénéation des isochromannes-3 alkylés, puis l'action d'un magnésien, conduit au produit attendu. Par ailleurs, la cyclisation des éthers α-halogénés du type



conduit aussi aux dialkyl-1,3 isochromannes. Dans les deux cas, le produit de départ est toujours un benzyl alkyl carbinol. Nous avons utilisé ce second procédé pour obtenir les isochromannes disubstitués.

Diméthyl-1,3 isochromanne. — Il a été obtenu par cyclisation de l'éther chloroéthylque du phényl-1 propanol-2. Dans le spectre de RMN, on note deux doublets (J = 7 cps) centrés à 1,25 et 1,45 cps, le méthyle en -1 donnant le signal le plus déplacé. Les protons en -4 et -3 forment un système ABC, les deux H en -4 sortent vers 2,50 et 2,60 ppm, le H en -3 donne un massif complexe entre 3,40 et 4,20 ppm. Le H en -1 sort sous forme de massif entre 4,55 et 5,15 ppm. De par la méthode de synthèse, on a certainement un mélange des isomères cis et trans qui n'ont pas été séparés.

Méthyl-1 éthyl-3 isochromanne. — Il a été obtenu



à partir du phényl-1 hydroxy-3 butane : l'action du paraldehyde sous courant de HCl sec conduit au composé avec un rendement de 84 p. 100. Le spectre RMN présente les valeurs suivantes :

Déplacement chimique	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution du signal	Constantes de couplage
4,75 ppm	1	Quadruplet dédoublé	H ₁	J = 6,5 cps
1,45	3	Doublet	CH ₃	J = 6,5
3,50	1	Massif	H ₃	
1,5	2	Massif chevauchant avec le CH ₃ en 1	CH ₂ -CH ₃	J = 7 cps
1	3	Triplet	CH ₂ -CH ₃	J = 7 cps
2,60	2	Doublet dédoublé	H ₄	J = 7,5 cps

II. — OXYDATION ET HALOGÉNATION DES ISOCHROMANNES

La réactivité de la position -1 dans l'isochromanne a déjà été reconnue et mise à profit pour la préparation des monoalkyl-1 isochromannes (2). Les agents d'oxydation tels que SeO_2 ou NO_2H sont également connus pour oxyder l'isochromanne en isochromanone-1 (12). Nous nous sommes attachés à étudier systématiquement l'oxydation des isochromannes mono et disubstitués. Ce travail a fait l'objet d'une première publication (13), et nous en rappellerons seulement les grandes lignes, de façon à faire un exposé complet sur la réactivité des isochromannes.

Les résultats essentiels sont les suivants :

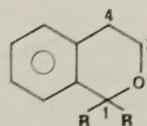
1° Les isochromannes monosubstitués en -1 sont oxydés en isochromanone-1.

2° Les isochromannes bisubstitués en -1 sont oxydés au niveau du carbone-4, conduisant à l'isochromanone-4 correspondante ; l'oxydation peut d'ailleurs aller plus loin et conduire à une cétolactone (dialkyl-1,1 isochromanone dione-3,4). Le mécanisme proposé pour ces oxydations a été détaillé dans une autre publication (13).

Nous indiquons ici les spectres RMN des isochromannes-1,1 disubstitués préparés à ce propos.

Les spectres des dialkyl isochromannes 1, 3 et 4, à part les chaînes alkyl, sont tout à fait semblables : les deux protons en -3 et les deux protons en -4 sortent sous forme de triplets très nets, avec le même couplage de l'ordre de 5,5 cps. Ceci montre que pour chacun des protons, les deux H en - α sont équivalents, et que la structure de l'anneau isochromanne est souple.

On a vu que les protons en -3, dans les isochromannes-1 monosubstitués, donnaient un massif de 16 bandes. Mais il est difficile de conclure en ce qui concerne une éventuelle rigidité du cycle : selon la configuration de l'anneau hétérocyclique le proton anomère en -1 n'a pas la même position vis-à-vis des protons en -3.



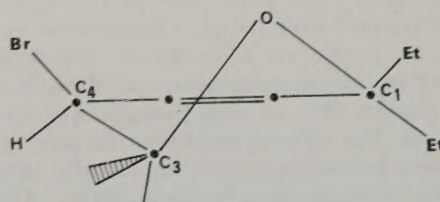
On note pour les différents dialkyl-1,1 isochromannes :

	Protons en 3 Triplets	Protons en 4 Triplets	Chaînes R	
R = CH_3	$\delta = 3,85$ J = 6 cps	$\delta = 2,70$ J = 6 cps	CH_3 pic unique	1,45 ppm
C_2H_5	$\delta = 3,82$ J = 5 cps	$\delta = 2,72$ J = 5 cps	CH_2 1,80 CH_3 0,75	J = 7 cps J = 7 cps
C_3H_7	$\delta = 4,85$ J = 5 cps	$\delta = 2,70$ J = 5 cps	CH_2 0,88 — CH_2 — CH_2 —	J = 5,5 cps 1,6 massif complexe J = 5 cps
C_4H_9	$\delta = 3,82$ J = 5,5 cps	$\delta = 2,72$ J = 5,5 cps	CH_3 à 0,85 CH_2 — CH_2 — CH_3 — CH_2 — C_3H_7	J = 5,5 cps 1,5 massif complexe 1,70 ppm

Halogénéation des isochromannes

Dialkyl isochromannes. — La bromation au NBS du diéthyl-1,1 isochromanne avait déjà été faite (12) ; le traitement du produit brut par EtONa avait conduit, après distillation, au diéthylchromène correspondant. Nous avons repris ces essais pour voir s'il y avait directement élimination de HBr par la base, ou si l'isochromène résultait de la décomposition thermique d'un alcoxy-4 isochromanne intermédiaire, comme dans le cas de l'éthoxy-4 chromanne, qui est isolable par distillation sous vide. Même avec un excès de NBS, la bromation n'est pas complète, et le spectre RMN du bromure révèle la présence de produit de départ. En plus, le bromure est très instable et, même au cours de la préparation, il perd HBr , se traduisant par l'apparition de la coloration du brome, puisque le NBS est en excès. Dans le spectre de RMN du produit brut, on peut faire les attributions suivantes : 2 H-3, doublet à 4,05 ppm, J = 3,5 cps, 1 H-4, triplet à 5,10 ppm, J = 3,5 cps. La valeur de ce couplage, et le fait que le

doublet à 4,05 ppm soit très fin, conduit à penser que le H en 4 est pratiquement dans le plan bissecteur du dièdre formé par les 2 hydrogènes en 3 et la liaison C_3C_4 . Le brome en -4 doit donc occuper la position pseudo-axiale, dans la structure rigide ci-dessous, où il se trouve en trans avec un hydrogène en -3.



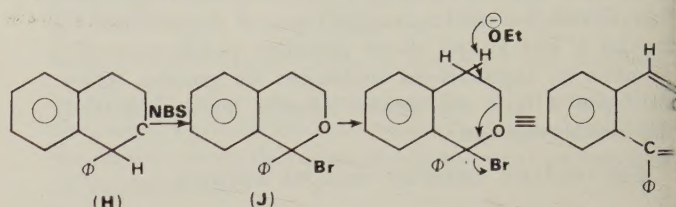
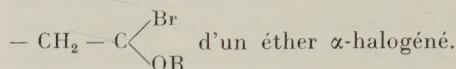
Cette situation du brome peut être cause de l'instabilité de la molécule quel que soit le mécanisme de la perte spontanée de HBr .

Par traitement du produit brut à l'éthylate de sodium, on obtient directement le diéthyl-1,1 isochromène : le spectre RMN du produit non distillé montre déjà les pics caractéristiques de ce composé ; à la distillation, il est difficile de le séparer du diéthylisochromanne n'ayant pas réagi. En RMN, on note pour le diéthyl-1,1 isochromène : H-3, doublet à 5,44 ppm, H-4 doublet à 6,44 ppm, avec pour chacun $J_{\text{cis}} = 6$ cps. Du massif des CH_2 des groupes C_2H_5 , on peut distinguer les pics du quadruplet appartenant au diéthyl isochromène de ceux appartenant à l'isochromanne correspondant. Ces pics sont déplacés vers les champs faibles d'environ 5 Hz à 60 MHz ; la double liaison 3-4 exerce ainsi un léger effet de déblindage à travers le doublet de l'oxygène. Le dédoublement du quadruplet du diéthylisochromène est tout à fait semblable à celui de l'isochromanne.

Isochromannes monosubstitués en -1. — L'éthyl-1 isochromanne avait déjà été étudié : l'halogénéation par le chlore conduit essentiellement à un composé trichloré, dont l'un des chlores est en position -1. De même, le NBS attaque en -1, mais le dérivé obtenu est un dibromo isochromanne, dont la place du second brome, sur le noyau aromatique, n'a pas été précisée. Nous n'avons pas étudié d'autres alkyl-1 isochromannes, mais avons soumis le *phényl-1 isochromanne* à l'action du NBS : dans ce composé, si le groupe phényle gênait suffisamment l'approche du réactif, on pouvait espérer une attaque en 4. Le produit brut de bromation a été opposé à l'éthylate de sodium, il y a effectivement précipitation de NaBr, mais on n'obtient pas un produit unique si l'on ne prend pas la précaution de traiter immédiatement le produit de bromation par l'éthylate. Le spectre RMN du phényl-1 isochromanne montrait les protons en -3 et -4 sous forme de deux massifs centrés respectivement à 3,95 et 2,85 ppm, le proton en -1 formant un pic unique à 5,55 ppm. Dans le produit brut de bromation, on observe la disparition du signal du H en -1, et les deux signaux des protons en 3 et 4 forment un massif symétrique de dix bandes autour de 3,37 ppm, encore caractéristique d'un système A_2B_2 . Il est ainsi établi que le brome substitue l'hydrogène en -1 dans le phényl-1 isochromanne, cette substitution amenant la modification du signal des protons en 3 et 4.

Après traitement du bromure précédent par l'éthylate de sodium, on obtient après distillation un produit incolore $\text{Eb}_{2,5} = 135^\circ$, qui se prend en une masse dure avec le temps. Le spectre RMN du produit, pris immédiatement après distillation est caractéristique d'un composé styrénique : quatre pics dédoublés à 5,00, 5,20, 5,42 et 5,75 ppm, correspondant aux 2 protons en β du noyau, quatre pics à 6,55, 6,85 et 7,05 ppm (le dernier chevauchant avec un pic « aromatique »), correspondant au proton en α du noyau : on a le même aspect, et les mêmes couplages, que dans le chloro-4 styrène (Varian 498). Le massif aromatique correspond à 9 protons. Par ailleurs, le produit de polymérisation du composé précédent montre en IR une forte bande carbonyle, et des pics dans la région $3\,300 - 1\,500\text{ cm}^{-1}$ que l'on retrouve dans le polystyrène. Les données précédentes permettent ainsi de conclure que le produit obtenu est l'*o*-vinylbenzophénone. On peut expliquer la réaction de la façon suivante : l'attaque par la

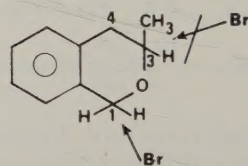
base EtO^- du dérivé bromé (J) ne peut se traduire par une substitution du type $\text{S}_\text{N}2$: une élimination E_2 est possible, et il faut remarquer que les hydrogènes en -4 sont mobiles dans J, puisque ce composé est vinylogue à travers le noyau benzénique, du système



L'action de l'ion éthylate amène ainsi la coupure du pont oxygène au niveau du carbone 3.

L'*o*-vinyl benzophénone (*o*-acétylstyrène) ne semble pas décrit dans la littérature. Or, l'accès au phényl-1 isochromanne portant en -3 un second substituant étant possible, la réaction décrite ci-dessus doit pouvoir être généralisée à l'obtention de benzophénone portant en ortho un reste $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}$.

Alkyl-3 isochromannes. — Un cas intéressant semblait être *a priori* celui du méthyl-3 isochromanne. En effet, dans ce composé, les deux sites d'attaque pouvaient être 1 et 3. Si l'on admet que l'halogénéation au NBS est radicalaire et que les radicaux ont une stabilité un peu comparable à celle des carbocations, un radical pourrait être stabilisé en -1 par le phényle et l'oxygène, en -3 par le méthyle et l'oxygène, et de plus le carbone 3 est un carbone tertiaire. Malheureu-

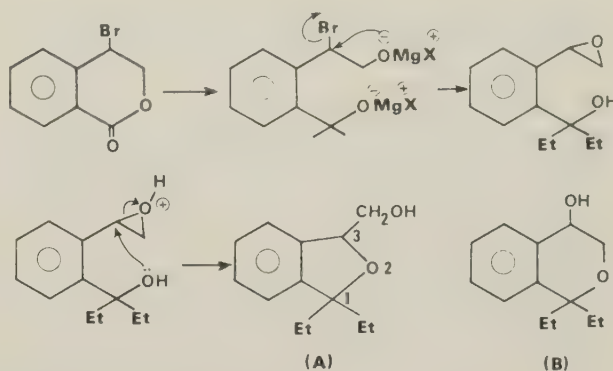


sement, l'expérience montre que c'est encore la position 1 qui est attaquée. En effet, le produit de bromation brut, opposé à l'éthylate de sodium, donne un méthyl-3 isochromanne éthoxylé, dont le spectre de RMN permet de montrer que le groupe éthoxy occupe la position 1 : le H en -1 sort à 5,40 ppm (on avait 5,42 pour l'éthoxy-1 isochromanne) sous forme d'un singulet et l'intégration correspond à un seul proton. Le spectre complet sera donné dans la partie expérimentale.

En conclusion, le traitement des divers isochromannes par Cl_2 ou le NBS affecte toujours la position -1 si celle-ci n'est pas bisubstituée ; on s'arrête aisément au stade monohalogéné lorsque la position est libre ; lorsqu'elle porte un substituant, la bromation au NBS ne touche encore que la position -1, conduisant à des bromures très fragiles, tandis que la chloration peut aller plus loin et affecter en plus le noyau aromatique.

Halogénéation de l'isochromanone-1

L'halogénéation du diéthyl-1,1 isochromanone par le NBS conduit, comme nous l'avons vu, au dérivé bromé en -4, qui autorise l'accès à l'isochromène correspondant. Nous nous sommes demandés si l'isochromanone-1 pourrait permettre l'accès des isochromannes trisubstitués. En effet, il est connu que l'halogénéation de l'isochromanone-1 se fait en -4 (14) : le traitement de la bromo-4 isochromanone-1 par la collidine constitue une bonne préparation de l'isocoumarine. Cette bromo-4 isochromanone-1 possède un brome en position benzylique, donc vraisemblablement mobile. L'action d'un magnésien en excès, outre l'ouverture connue, pouvait ainsi conduire à une substitution en -4. Or, en faisant réagir le bromure d'éthylmagnésium sur la bromo-4 isochromanone-1, on obtient, après hydrolyse et traitement à l'acide phosphorique du glycol intermédiaire, un produit correspondant à la formule brute $C_{13}H_{18}O_2$. Le traitement du bromo-4 diéthyl-1,1 isochromanone par H_3PO_4 dans des conditions identiques à celles de la cyclisation précédente conduit à un mélange contenant du diéthyl isochromène mais pas à l'alcool (A). Il est possible que l'intermédiaire soit un oxyde de styrène, formé lors de la réaction magnésienne. En milieu acide, au moment de la cyclisation, le site d'attaque le plus favorisé est naturellement le carbone benzylique, qu'il y ait ou non ouverture préalable de l'époxyde.



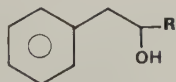
Cette hypothèse est confirmée par le fait suivant : la structure du produit obtenu a été déterminée par l'étude du spectre RMN. Il s'agit du diéthyl-1,1 hydroxy-méthyl-3 phthalane (A), et non du diéthyl-1,1 hydroxy-4 isochromanone isomère (B).

En effet le spectre RMN montre un doublet, attribuable à $-CH_2OH$, à 3,80 ppm ($J = 6$ Hz) et un triplet centré à 5,32 ppm ($J = 6$ Hz), proton en 3, alors que dans l'isochromanol-4 les protons en -3. forment un doublet dédoublé à 3,75 ppm, et le proton en -4 un massif à 4,3 ppm : le déplacement vers les champs faibles du signal du proton en position benzylique dans (A) résulte de la proximité de l'oxygène frontal.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

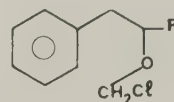
A. — Synthèse d'isochromannes 3-substitués

Nous donnerons ici les méthodes générales de synthèse et décrirons ensuite les produits obtenus. On prépare tout d'abord l'alcool phényléthylique secondaire en opposant au magnésien correspondant à R, l'aldéhyde phénylacétique. Ces alcools se font avec un rendement toujours supérieur à 70 p. 100.



R = CH_3	$E_{16} = 103^\circ$
R = C_2H_5	$E_{10} = 94^\circ$
R = $CH_2 - \emptyset$	$E_1 = 125^\circ$

Puis on fait l'éther chlorométhyle de cet alcool secondaire selon la même méthode que celle décrite dans la synthèse de l'isochromanone (2) : passage d'un courant de HCl sec dans le mélange alcool + trioxy-méthylène à 0°. On obtient alors l'éther chlorométhyle qui se cyclise en isochromanone sous l'action de HCl concentré technique à la température de 45° C.



Après extraction à l'éther, on obtient par distillation :

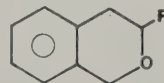
Méthyl-3 isochromanone. — $E_1 = 60^\circ$; $n_D^{25} = 1,5334$.

Anal. : $C_{10}H_{12}O$: Calc. p. 100 : C, 81,08 ; H, 8,10.
Tr. p. 100 : C, 80,91 ; H, 8,70.

Éthyl-3 isochromanone. — $E_1 = 80^\circ$; $n_D^{25} = 1,5202$.

Anal. : $C_{11}H_{14}O$: Calc. p. 100 : C, 81,44 ; H, 8,70.
Tr. p. 100 : C, 80,22 ; H, 8,68.

Spectre RMN



	Protons en 1 Singulet	Protons en 4 Doublet	Protons en 3 Massif
R = $CH_2 - CH_3$	$\delta = 4,7$ ppm	$\delta = 2,55$ ppm $J = 7$ cps	$\delta = 3,46$ ppm $J = 7$ cps
R = $CH_2 - \emptyset$	$\delta = 4,78$ ppm	Massif confondu avec celui de $CH_2 - \emptyset$ $\delta = 2,75$ ppm	$\delta = 3,92$ ppm

B. — Synthèse d'isochromannes disubstitués en -1,3

Les alcools secondaires de départ sont les mêmes que dans la préparation des isochromannes 3-substitués.

A partir du phényl-1 propanol-2. — On synthétise l'éther chloroéthylique par passage de HCl sec dans le mélange paraldehyde et alcool à 0°, puis, sans isoler cet éther, la cyclisation se fait en présence d'acide chlorhydrique 10N à 45° C.

On peut alors distiller le :

diméthyl-1,3 isochromanne (Rdt : 84 p. 100). — $E_1 = 60^\circ$; $n_D^{25} = 1,5185$.

Anal. : $C_{11}H_{14}O$: Calc. p. 100 : C, 81,44 ; H, 8,70.
Tr. p. 100 : C, 81,61 ; H, 9,66.

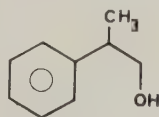
A partir du phényl-1 butanol-2. — On peut obtenir de la même façon et avec le même rendement le :

méthyl-1 éthyl-3 isochromanne. — $E_5 = 95^\circ$.

Anal. : $C_{12}H_{16}O$: Calc. p. 100 : C, 81,81 ; H, 9,09.
Tr. p. 100 : C, 81,84 ; H, 9,16.

C. — Synthèse d'isochromannes 4-substitués

Le seul exemple préparé est le *méthyl-4 isochromanne*. On « chlorométhyle » l'alcool hydratopique ; l'éther



chlorométhyle se cyclise sous l'action de HCl concentré, à 45° C avec un rendement de 80 p. 100. $E_{14} = 101^\circ$; $n_D^{23} = 1,5320$.

Anal. : $C_{10}H_{12}O$: Calc. p. 100 : C, 81,04 ; H, 8,16.
Tr. p. 100 : C, 81,02 ; H, 8,83.

D. — Synthèse d'isochromannes substitués en -1

Dérivés halogénés. — *Chloro-1 isochromanne* (2). Du chlore barbote dans l'isochromanne à 0°. Le produit obtenu est dégazé puis employé brut.

Bromo-1 isochromanne (2). — 1,1 mole de NBS, dans CCl_4 , réagit sur 1 mole d'isochromanne avec un peu de peroxyde de benzoyle : la réaction est très violente. Le produit est aussi employé brut car il ne supporte pas la distillation.

Alkyl-1 isochromannes. — A 2,2 moles de réactif de Grignard dans l'éther, on ajoute 1 mole de chloro-1 ou de bromo-1 isochromanne à -5° C. Il est nécessaire d'utiliser un excès de magnésium pour obtenir un rendement correct. Nous ne décrivons que les produits nouveaux.

L'iodure de méthylmagnésium fournit avec un rendement de 60 p. 100 le :

méthyl-1 isochromanne. — $E_{13,5} = 97^\circ$; $n_D^{25} = 1,5345$.

Anal. : $C_{10}H_{12}O$: Calc. p. 100 : C, 81,04 ; H, 8,16.
Tr. p. 100 : C, 80,68 ; H, 8,54.

Le bromure de *n*-propylmagnésium fournit avec un rendement de 70 p. 100 le :

propyl-1 isochromanne. — $E_{14} = 123^\circ$; $n_D^{23} = 1,5238$.

Anal. : $C_{12}H_{16}O$: Calc. p. 100 : C, 81,77 ; H, 9,15.
Tr. p. 100 : C, 80,30 ; H, 9,59.

Avec le Grignard du bromure de benzyle, on obtient avec un rendement de 40 p. 100 le :

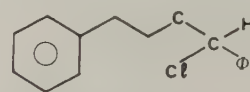
benzyl-1 isochromanne. $E_{0,1} = 125^\circ$; $n_D^{25} = 1,5853$.

Anal. : $C_{16}H_{18}O$: Calc. p. 100 : C, 85,71 ; H, 7,14.
Tr. p. 100 : C, 85,42 ; H, 7,63.

Il est à noter que :

— le *méthyl-1 isochromanne* peut aussi être obtenu par chloroéthylation du phényl-1 éthanol-2 par passage de HCl sec dans le mélange paraldehyde et alcool secondaire. On cyclise ensuite par HCl à 45° C. Cette méthode est moins avantageuse que celle précédemment décrite ;

— le *phényl-1 isochromanne* qui avait été décrit peut de même être obtenu par cyclisation de l'éther α



halogéné obtenu en faisant passer un courant de HCl sec dans un mélange de benzaldéhyde fraîchement distillé et de phényl-1 éthanol-2. La cyclisation est plus délicate et plus lente ; il est nécessaire de l'effectuer à une température supérieure à 45° C (soit 55° à 60°). Le rendement est de 40 p. 100 environ.

Alcoxy-isochromannes. — Ils sont synthétisés à partir du bromo-1 isochromanne. Celui-ci est traité brut. Le brome est alors remplacé par le radical alcoxy au moyen des alcoolates de sodium correspondants. La réaction se fait à froid ; il y a précipitation du bromure de sodium. On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 2 heures.

Méthoxy-1 isochromanne. — $E_{15} = 111^\circ$; $n_D^{25} = 1,525$.

Anal. : $C_{10}H_{12}O_2$: Calc. p. 100 : C, 73,13 ; H, 7,37.
Tr. p. 100 : C, 72,78 ; H, 7,44.

Pour obtenir :

l'acétoxy-1 isochromanne. — $E_{15} = 111^\circ$; $n_D^{25} = 1,525$.

Anal. : $C_{11}H_{12}O_3$: Calc. p. 100 : C, 73,14 ; H, 7,37.
Tr. p. 100 : C, 72,78 ; H, 7,44.

On chauffe pendant 2 heures à reflux 0,1 mole de chloroisochromanne avec 0,11 mole d'acétate de potassium fondu réduit en poudre et 40 cm³ d'acide acétique anhydre. On filtre, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et distille.

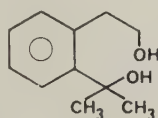
Si de l'acétoxy-1 isochromanne est chauffé avec un excès de méthanol pendant 2 heures, le méthoxy-1 isochromanne est isolé après départ du solvant sous vide, ce qui entraîne l'acide acétique formé dans la réaction d'échange.

Le méthoxy et le *n*-butoxy-1 isochromanne ont été décrits (2).

E. — Synthèse des isochromannes bisubstitués

Obtention du diméthyl-1,1 isochromanne. —

Dans un ballon d'un litre à 3 tubulures, on place 1 atome-gramme de magnésium auquel est additionnée 1 mole d'iodure de méthyle dilué dans 300 ml d'éther anhydre. Après cette addition, on refroidit ; à 0°, on ajoute, lentement 1/4 mole d'isochromanone (37 g) diluée dans 100 ml d'éther anhydre. On laisse revenir à la température ordinaire. Après hydrolyse en milieu NH_4Cl , on extrait à l'éther et sèche sur SO_4Na_2 . L'éther chassé, le résidu cristallise (Rendement 91 p. 100), il correspond au diol :



ce diol est traité par un égal volume de H_3PO_4 à 85 p. 100 et chauffé à 100° C pendant 1 h 30 mn ; on laisse refroidir et on ajoute 500 ml d'eau, extrait à l'éther, lave au bicarbonate et sèche. A la distillation, on obtient le diméthyl-1,1 isochromanne avec un rendement de 85 p. 100.

Diméthyl-1,1 isochromanne. — $E_{20} = 100^\circ$; $n_D^{25} = 1,5260$.

Anal. : $C_{11}H_{14}O$: Calc. p. 100 : C, 81,50 ; H, 8,70.
Tr. p. 100 : C, 81,76 ; H, 8,89.

De la même façon, on a obtenu :

Diéthyl-1,1 isochromanne* (*). — $E_{14} = 118^\circ$;
 $n_D^{25} = 1,5206$.

Anal. : $C_{13}H_{18}O$: Calc. p. 100 : C, 82,10 ; H, 9,47.
Tr. p. 100 : C, 82,05 ; H, 9,19.

Dipropyl-1,1 isochromanne. — $E_{20} = 150^\circ$;
 $n_D^{25} = 1,5125$.

Anal. : $C_{15}H_{22}O$: Calc. p. 100 : C, 82,51 ; H, 10,16.
Tr. p. 100 : C, 81,98 ; H, 11,19.

Dibutyl-1,1 isochromanne*. — $E_{13} = 161-162^\circ$;
 $n_D^{25} = 1,5082$.

Anal. : $C_{17}H_{26}O$: Calc. p. 100 : C, 82,87 ; H, 10,64.
Tr. p. 100 : C, 82,26 ; H, 10,79.

Dipropényl-1,1 isochromanne. — On utilise alors le tétrahydrofurane comme solvant. $E_{1,5} = 135^\circ$;
 $n_D^{16} = 1,5380$.

Anal. : $C_{15}H_{18}O$: Calc. p. 100 : C, 84,11 ; H, 8,41.
Tr. p. 100 : C, 84,08 ; H, 8,61.

F. — Halogénéation des isochromannes

Action du NBS sur le diéthyl-1,1 isochromanne puis traitement par l'éthylate de sodium. — Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un agitateur, d'une ampoule et d'un long réfrigérant, on place :

- 0,11 mole de N-bromo succinimide, soit 20 g,
- 100 ml de tétrachlorure de carbone sec,
- 0,2 g de peroxyde de benzoyle.

Dans l'ampoule, on place 0,1 mole de diéthyl isochromanne, soit 19 g.

Le contenu du ballon dans lequel on a placé la moitié du diéthyl isochromanne est chauffé au bain-marie. La réaction démarre à chaud, le contenu du ballon se colore en rouge mais, contrairement aux manipulations habituelles de bromation au NBS, il n'y a pas décoloration spontanée, cependant du succinimide remonte à la surface. Le reste du diéthyl-1,1 isochromanne est alors versée. La réaction continue. Tout le succinimide monte en surface. On laisse à reflux 1 heure. On chasse CCl_4 . Le spectre RMN du produit brut montre que le brome

s'est fixé en position 4 mais il reste encore du diéthyl isochromanne bromé.

Ce produit brut est traité immédiatement par l'éthylate de sodium (2,3 g de Na dans 50 ml d'alcool) : il y a un précipité de $BrNa$. On laisse à reflux 1 heure. On chasse l'alcool. On reprend par 50 ml d'eau. On extrait à l'éther. On sèche. A la distillation, on isole un produit qui est un mélange de diéthyl-1,1 isochromène et de diéthyl-1,1 isochromanne.

Même après redistillation, le mélange reste le même et nous n'arrivons pas à séparer l'isochromène de l'isochromanne.

Bromation du phényl-1 isochromanne. — La bromation au N-bromosuccinimide se fait comme précédemment. Après avoir chassé le tétrachlorure de carbone le produit brut est récupéré, son spectre RMN est caractérisé comme étant celui du phényl-1 bromo-1 isochromanne. Ce spectre ne présente plus

(*) Les produits marqués de * ont déjà été décrits (12).

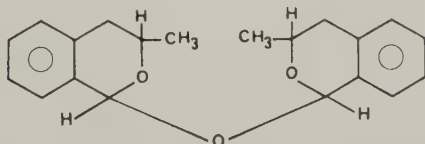
le signal du proton 1 à 5,55 ppm que nous observions pour le phényl-1 isochromanne. Ce produit brut est traité directement par EtONa.

Après distillation, un produit qui bout à 135°/2,5 mm est isolé : celui-ci se résinifie très rapidement. Le spectre RMN présente les caractéristiques d'un composé styrénique. Le spectre IR montre une bande intense à 1 660 cm⁻¹ bande C = O caractéristique des diaryl-cétones. Le traitement par l'éthylate de Na du phényl-1 bromo-1 isochromanne nous a conduit à l'o-vinyl-benzophénone.

Bromation du méthyl-3 isochromanne. — Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'une ampoule, d'un grand réfrigérant, d'une agitation, on place :

- 0,22 mole de N-bromosuccinimide,
- 0,2 g de peroxyde de benzoyle,
- 150 ml de tétrachlorure de carbone sec.

Dans l'ampoule, on met 0,2 mole de méthyl-3 isochromanne. Même procédé que celui indiqué précédemment dans le cas des bromations au N-bromosuccinimide. La réaction démarre rapidement et assez violemment. Le contenu du ballon se décolore assez difficilement. Après filtration le maximum de tétrachlorure est chassé. On ajoute de l'éthylate de sodium (0,2 mole de Na et 100 ml d'alcool) : il y a précipitation de BrNa. On laisse à reflux 1 heure. L'alcool est chassé puis il y a reprise par l'eau — extraction à l'éther — séchage sur SO₄Na₂. Après avoir chassé l'éther, un produit incolore est distillé. E_{1mm} = 79° C. Ce produit cristallise sous forme de cristaux blancs et correspond à l'éthoxy-1 méthyl-3 isochromanne. F = 38° C.



Anal. : C₁₂H₁₅O₂ : Calc. p. 100 : C, 75,00 ; H, 7,33.
Tr. p. 100 : C, 75,18 ; H, 8,39.

Le rendement est de 50 p. 100 environ.

Spectre RMN.

— massif des protons aromatiques entre 6,85 et 7,2 ppm ; proton en -1 : pic unique à 5,4 ppm ; proton en 3 : massif qui apparaît sous forme de 5 pics centrés à 4,12 ppm mais qui, en fait, serait un quadruplet (effet des protons du CH₃) détriplet par influence des protons du CH₂ en 4, chacun ayant un couplage très voisin. Les protons de OCH₂ — CH₃ sortent sous forme d'un massif complexe centré à 3,70 ppm J = 6,8 cps. Protons en 4 : doublet centré à 2,51 ppm J = 6,6 cps. Protons du CH₃ en 3 et de OCH₂CH₃ : massif entre 1,1 et 1,35 ppm avec superposition d'un doublet dû aux protons du groupement méthyle en 3 J = 6,2 cps, et d'un triplet dû aux protons de OCH₂CH₃ J = 6,8 cps.

Si l'éthoxy-1 méthyl-3 isochromanne est traité par HCl au 1/2, il y a apparition, au bout de 24 heures, de cristaux différents des précédents : F = 147° C.

Il s'agit de l'oxyde de di (méthyl-3 isochromannyle-1,1' :

Anal. : C₂₀H₂₂O₃ : Calc. p. 100 : C, 77,42 ; H, 7,02.
Tr. p. 100 : C, 77,29 ; H, 7,20.

Ceci confirme la position d'attaque en 1 du brome, lors de la réaction avec le NBS.

Bromation de l'isochromanone-1 puis traitement par un magnésien. — Pour obtenir la bromo-4 isochromanone-1, on procède comme ordinairement lors d'une bromation au N-bromosuccinimide, on obtient alors des cristaux (F = 102°) solubles dans le benzène à chaud. Ces cristaux sont traités par C₂H₅MgBr (4,5 moles).

Nous avons opéré sur 0,25 mole (57 g) d'isochromanone bromé et en milieu éther anhydre. La condensation a été faite à 0° C. L'hydrolyse effectuée par une solution saturée de NH₄Cl ; après avoir extrait à l'éther, nous avons chassé et chauffé le produit résiduel avec un égal volume de PO₄H₃ à 100° C pendant 1 h 30 mn (ceci par analogie avec la synthèse des isochromannes bisubstitués).

Après distillation et séparation de la fraction de cœur en phase vapeur (silicone SE 30, 230° C), nous avons isolé le diéthyl-1,1' hydroxyméthyl-3 phthalane. E_{3mm} = 115° ; n_D²⁵ = 1,5225.

Anal. : C₁₃H₁₈O₂ : Calc. p. 100 : C, 75,69 ; H, 8,80.
Tr. p. 100 : C, 75,87 ; H, 8,83.

IR : bande à 3 400 cm⁻¹ (OH).

CONCLUSIONS

Dans le présent travail, nous avons pu dégager un certain nombre de caractères communs aux isochromannes substitués sur l'anneau hétérocyclique, après avoir indiqué des procédés généraux de préparation.

Ainsi, l'halogénéation se fait toujours au niveau du carbone-1, s'il ne porte qu'un seul ou pas de substituant, quels que soient les substituants portés par ailleurs. Les isochromannes bisubstitués en -1 sont halogénés en -4, sur la seconde position benzylique.

Cette même sensibilité au niveau du carbone-1 se retrouve dans l'oxydation : chromique, sélénée, ou, par l'eau oxygénée en présence d'acide peroxy-vanadique ; seuls les bisubstitués conduisent aux isochromanones-4 correspondantes si cette position-4 est libre. Les isochromannes monosubstitués en -1 sont oxydés en dihydroisocoumarine, lorsque leur chaîne latérale porte un H en α du carbone benzylique.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. COLONGE et P. BOISDÉ. — *C. R. Acad. Sci.*, 1954, **239**, 1047; *Bull. Soc. chim.*, 1956, 1357.
2. P. MAITTE. — *Ann. Chim.*, 1954, **9**, 431.
3. SIEGEL et COBURN. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 5494.
4. RIECHE et GROSS. — *Ber.*, 1962, **95**, 91.
5. SCHMITZ et RIECHE. — *Ber.*, 1956, **89**, 2807, 2816.
6. RIECHE et SCHMITZ. — *Ber.*, 1956, **89**, 1254, 1262.
7. RIECHE et SCHMITZ. — *Ber.*, 1957, **90**, 1082, 1093.
8. J. N. CHATTERJEA. — *Chem. Ber.*, 1958, **91**, 2636.
9. C. NORMANT, J. THIBAUT et P. MAITTE. — *C. R.*, 1968, **267**, p. 547, 549.
10. R. D. BARRY. — *Chemical Review*, 1964, **30**, p. 230, 257.
11. WAWZONEK. — *Heterocyclic compounds*, **2**, chap. 7.
12. Colloque de Lyon sur les hétérocycles, septembre 1955.
13. J. THIBAUT et P. MAITTE. — *Bull. Soc. chim.*, 1969, 915.
14. MUKHOPADHYAY et D. N. CHAUDHURY. — *J. Indian chem. Soc.*, 1963, vol. **40**, n° 6, 433.

LABORATOIRE DE CHIMIE XIV DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS
(Professeur MAITTE)

Bât. F, 9 Quai Saint-Bernard, F 75-Paris 5^e

ISOCHROMANONE-4 ET ISOCHROMÈNES SUBSTITUÉS (*)

Par

Janine THIBAUT

RÉSUMÉ

La cyclisation selon Dieckmann en milieu DMSO de l'o-carbethoxy benzyloxyacétate d'éthyle fournit, avec un bon rendement, l'isochromanone-4. Avec cette cétone typique les Grignards conduisent aux isochromanols attendus dont la deshydratation est exclusivement endocyclique : les isochromènes obtenus constituent, comme

les isochromanols, une classe de composés nouveaux.

La structure des produits obtenus est confirmée par RMN. L'isochromanone-4, les isochromanols et les isochromènes substitués n'ont pas été jusqu'à ce jour décrits dans la littérature.

SUMMARY

Isochroman 4-one and substituted isochromens

In this paper are described the procedures used to prepare the isochroman 4-one and also derived products such as the isochromanols and the isochromens.

First for this preparation we have tried the cyclisation of chloromethylic ether of the type $\text{O} - \text{C}(\text{R} - \text{R}') - \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$. When phenacylic alcohol is used, after chloromethylation, the phenyl-1 propane 1-2 dione is obtained instead of chloromethylic ether. If we start from styrene glycol we have obtained a few amounts of bischloromethylic ether but we could not realize its cyclisation. Starting from ethoxy-1 phenyl-1 ethanol-2 we have never obtained the corresponding chloromethylic ether.

Secondly we have tried to make the synthesis by cyclisation of benzyloxyacetic acid: in spite of numerous cyclising agents used, we have never obtained any cyclisation.

Starting from ethyl O-carbethoxy benzyloxy acetate in DMSO medium, by Dieckman cyclisation we have obtained with a good yield the isochroman 4-one. From the O-carboxyl benzyloxyacetic acid, by cyclisation with Perkin procedure we have also synthesized isochroman 4-one with a good yield. These two last cyclisation reactions were carried out in basic medium in order to prevent the opening of the ring.

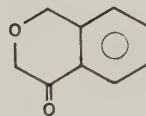
The isochroman 4-one synthesized was submitted to the action of some Grignard compounds and so that leads to isochroman 4-ols. The deshydratation of such tertiary alcohols is completely endocyclic and leads to the corresponding substituted isochromens.

The structure of these products obtained was studied by NMR spectroscopy. The isochroman 4-one, the isochroman 4-ols and the substituted isochromens have not previously been described.

(*) Ce travail constitue une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de Mme J. THIBAUT, enregistrée au C. N. R. S. sous le N° 4 039 et soutenue à Paris le 28 janvier 1970.

INTRODUCTION

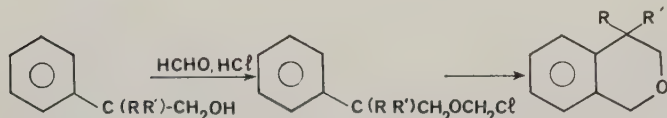
Nous avons vu que seuls les isochromannes bisubstitués en -1 (et la dihydroisocoumarine), pouvaient être halogénés en position 4. La mobilité de l'halogène en -4 autorisait ainsi des synthèses variées de composés isochromanniques bisubstitués en -1. Pour pouvoir accéder à des isochromènes non substitués en -1, il nous a semblé que l'intermédiaire de choix était l'isochromanone-4, composé encore inconnu ; des isochromannes portant en position -4 soit un oxhydrile, soit un halogène pouvaient également convenir. L'impossibilité d'introduire ces substituants sur le simple isochromanne nous a donc contrainte à envisager la cyclisation de composés ayant déjà le groupement en place.



Deux séries d'essais ont été réalisées : l'une, basée sur la cyclisation d'éthers chlorométhyliques de structure appropriée, nous a toujours conduit à des échecs, que nous rapporterons brièvement ; l'autre, utilisant des diesters ou diacides condensés selon Dieckmann ou Perkin de façon à créer la jonction C-3 C-4 de l'isochromanne, a permis l'accès régulier à l'isochromanone-4.

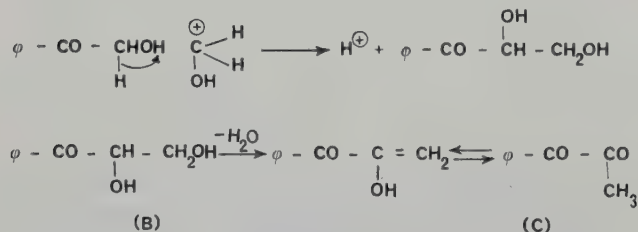
Essais de cyclisation d'éthers chlorométhyliques

Nous avons essayé de transformer en isochromannes, par la méthode classique de synthèse du simple isochromanne, des alcools phényléthyls où la chaîne latérale $-C(RR')CH_2OH$ était $-COCH_2OH$, $-CHOH-CH_2OH$ ou $CH(OEt)-CH_2OH$ —



Les échecs sont dus aux réactions parasites qui ont rendu impossible l'obtention de l'éther chlorométhyllique intermédiaire.

1° Essais à partir de l'alcool phénacylique $C_6H_5-CO-CH_2OH$. — L'alcool phénacylique est aisément accessible à partir du bromure de phénacyle, lui-même obtenu par bromation de l'acétophénone selon « Organic Syntheses » (1) ; l'hydrolyse de l'acétate de phénacyle conduit à l'alcool avec de bons rendements.

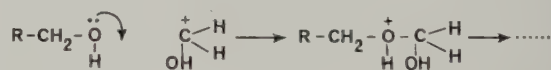


La déshydratation de (B) en (C) est celle d'un β -cétole : elle conduit ici à la forme énolique de l' α -dicétone ; même s'il s'agissait d'une transposition pinacolique, le résultat serait le même, puisque l'on a très peu de chances d'avoir un carbocation en α d'un carbonyle, et l'intermédiaire ne pourrait être que $\phi-CO-CHOH-CH_2^+$. Ainsi, dans la réaction précédente, le processus de cétoélisation domine de façon pratiquement

complète celui de formation d'éther chlorométhyllique.

N'ayant pas obtenu le résultat escompté, nous avons abandonné cette réaction.

Au moment où nous effectuions ces essais, une note de J. Colonge et coll. (2) décrivait la synthèse de l'isochromanone-4 par cyclisation spontanée de l'éther chlorométhyllique de l'alcool phénacylique. Mais peu après, une seconde note des mêmes auteurs (3), montrait que le seul produit formé était en fait la phényl-1 propandione-1,2 $C_6H_5-CO-CO-CH_3$. Aucune explication de la formation de ce composé n'était donnée. Nous pensons qu'il s'agit d'une simple cétoélisation en milieu acide, les hydrogènes du groupe $-CH_2OH$ de l'alcool phénacylique étant mobiles.



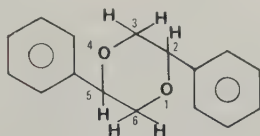
2° Essais à partir du styrène-glycol. — Le styrène glycol $C_6H_5-CHOH-CH_2OH$ ne devait pas, *a priori*, offrir les mêmes inconvénients que l'alcool phénacylique, en ce qui concerne la mobilité des H du $-CH_2OH$, mais la présence de deux groupes oxhydriles pouvait amener d'autres difficultés, en raison notamment de la mobilité du $-OH$ benzylique. Le styrène-glycol étant solide, nous avons utilisé comme solvant soit le diméthylformamide soit le dichloréthane. Il était alors nécessaire d'isoler l'éther chlorométhyllique éventuellement formé. Mais après départ du solvant, la distillation fournit, avec un rendement de l'ordre de 50 p. 100, le phényl-3 dioxolanne $C_6H_5-CH-CH_2$, identifié



par ses spectres et ses constantes physiques (voir partie expérimentale). Il se forme néanmoins des produits chlorés, difficilement séparables ; nous avons pu isoler par distillation sous vide poussé le bis-éther chlorométhyllique $C_6H_5-CH(OCH_2Cl)-CH_2OCH_2Cl$, identifié par son spectre de RMN et une analyse centésimale satisfaisante. L'éther chlorométhyllique pré-

cèdent ne se cyclise pas spontanément; nous avons donc essayé de catalyser la cyclisation au moyen d'acides de Lewis, en opérant sur le produit brut en solution dans le dichloréthane.

— Avec $TiCl_4$ à $-50^\circ C$, on n'obtient pas de produit défini, même après distillation à la colonne à bande tournante Haage, sauf un composé cristallisé (F 135 — 138°) qui ne contient plus d'halogène. Le spectre de RMN de ce produit, outre les protons aromatiques formant un seul pic à 7,10 ppm (5 protons) montre un triplet à 4,86 ppm ($J = 6$ cps, 1 proton) et un doublet à 2,90 ppm ($J = 6$ cps, 2 protons). Ce spectre peut correspondre à la structure d'un diphényl-2,5 dioxanne-1,4 où le déplacement vers les champs faibles des protons en 2 et 5, influencés par le phényle et l'oxygène est bien supérieur à celui des protons en 3 et 6, seulement en α d'un oxygène. On trouve 3,70 ppm pour le dioxanne. La formation de ce dioxanne, dont l'analyse est satisfaisante, peut s'interpréter par l'action de $TiCl_4$, puisque c'est seulement par action de $TiCl_4$ qu'on peut l'isoler; il est possible que $TiCl_4$ fasse apparaître le carbocation benzylique $C_6H_5 - \overset{+}{CH} - CH_2OR$, conduisant au dioxanne par réaction sur un autre ion ou molécule. Mais l'action de $TiCl_4$ sur le produit de chlorométhylation du styrène glycol conduit surtout à des résines.



— Avec $SnCl_4$, le produit brut issu de l'action du trioxyméthylène et de HCl sur le styrène glycol conduit uniquement à des résines; la réaction est violente et il y a prise en masse.

— Avec $AlCl_3$, en milieu dichloroéthane et à $-100^\circ C$, il y a également résinification complète.

En résumé, seul le tétrachlorure de titane, qui est le moins fort des acides de Lewis essayés, a conduit à un produit défini. Nous avons pensé que la mobilité du OH benzylique pouvait être la cause de ces échecs et nous nous sommes adressés à d'autres alcools phényl-éthyliques.

3° Essais à partir de l'éthoxy-1 phényl-1 éthanol-2.

— L'alcool $C_6H_5 - CH(OC_2H_5)CH_2OH$ pouvait être intéressant, un groupe éther-oxyde étant un peu moins labile, en milieu acide, qu'un oxyhydrile: l'isochromanone, qui est un éther benzylique typique, résiste bien en milieu acide. Par ailleurs, la distillation lente sous pression moyenne de l'éthoxy-4 chromanne conduit au 2 H-benzo-

pyranne (4); par analogie, l'éthoxy-4 isochromanone aurait pu conduire à l'isochromène.

Nous avons préparé l'éthoxy-1 phényl-1 éthanol-2 à partir de l'alcool phényléthylique par la suite des réactions: transformation en formiate, bromation au NBS, action de l'éthylate de sodium, saponification de l'ester. Cette série de transformations conduit au produit avec un rendement acceptable.

L'éthoxy-alcool, soumis aux conditions habituelles de formation d'un éther chlorométhylé, conduit à des produits non distillables; le produit brut, mis en contact avec HCl concentré, ne se cyclise pas alors que la cyclisation est spontanée pour l'éther chlorométhylé de l'alcool phényléthylique. Traité par $AlCl_3$ à $00^\circ C$ dans le dichloréthane, le même produit brut conduit encore à des résines.

Selon les divers essais que nous avons réalisés, dans des conditions apparemment identiques, nous avons pu isoler, malgré une abondante résinification, divers composés chlorés: $C_6H_5 - CH(OC_2H_5) - CH_2Cl$; $C_6H_5 - CHCl - CH_2OCH_2Cl$ et $C_6H_5 - CHCl - CH_2OH$; la réaction n'est donc pas univoque et elle n'a jamais conduit au résultat attendu. Les essais dans cette voie ont été abandonnés.

Une autre voie d'accès aux isochromannes fonctionnels pouvait être la cyclisation d'éthers benzyliques de structure:



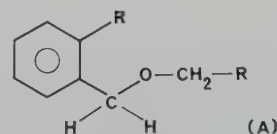
nous signalons ici les essais réalisés; ils n'ont pas conduit non plus aux isochromannes. Les composés du type ci-dessus les plus accessibles étaient l'acide benzyl-oxyacétique (éther benzylique de l'acide glycolique), l'ester et le chlorure d'acide correspondants. Le benzyl-oxyacétate d'éthyle a été préparé par condensation du bromoacétate d'éthyle sur le benzylate de sodium (rendement 70 p. 100). Le passage à l'acide libre et au chlorure d'acide (5) se font sans difficulté. Les essais de cyclisation de l'acide libre par l'acide phosphorique ou polyphosphorique (6), ou du chlorure d'acide par $SnCl_4$ ou $AlCl_3$ en milieu sulfure de carbone ont conduit à des résines.

Lors d'un essai, effectué avec le tétrachlorure d'étain et en milieu benzénique, nous avons pu isoler un carbure dont l'analyse et le point de fusion (F 26°) correspondent au diphénylméthane et un autre carbure F 80° dont les teneurs en carbone et hydrogène sont très proches de celles d'un dibenzylbenzène. On indique (7) F 83° pour l'orthodibenzylbenzène et 86° (ibid) pour l'isomère para. Il est donc certain que les produits que nous avons isolés ici proviennent de la coupure benzylique provoquée par l'acide de Lewis et réaction du carbocation ainsi formé sur le solvant.

Cyclisation de diesters ou diacides en position ortho

L'échec des essais de cyclisation en milieu acide d'éthers chlorométhyliques, ou de composés benzyl-oxyacétiques, nous a conduit à envisager la cyclisation de composés bifonctionnels du type:

R pouvant être soit $-COOR$, où la méthode de Dieckmann pouvait s'appliquer, ou encore $-COO-$ (cyclisation selon Perkin) ou même $-CN$ (Thorpe-



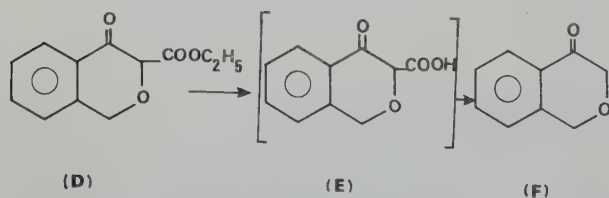
Ziegler). Les réactions ci-dessus se font toutes en milieu basique, ce qui élimine le risque de coupure benzylique.

1° Préparation et cyclisation de l'acide (*o*-carboxy) benzyloxy acétique, A — COOH. — Nous avons préparé le diester éthylique de cet acide en condensant l'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle (8) avec le sel de sodium du glycolate d'éthyle. Cette condensation se fait avec des rendements acceptables dans le diméthylsulfoxyde, à condition d'utiliser un excès de glycolate (9). Par contre, la réaction du chloracétate d'éthyle sur le sel de sodium de l'*o*-hydroxybenzoate d'éthyle se fait très mal alors que cet ester est très accessible à partir du phthalide. Notons au passage que, lors de la purification de l'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle, il est nécessaire de distiller sous vide poussé et d'éviter toute trace d'eau, pour éviter la formation de phthalide (10). Le diacide, obtenu par saponification de l'(*o*-carbéthoxy) benzyloxyacétate d'éthyle, a été soumis aux conditions de la réaction de Perkin (*), en utilisant un excès d'acétate de potassium en milieu anhydride acétique (9). A côté d'une quantité importante de résines, on peut isoler environ 10 p. 100 de l'acétate d'énol de l'isochromanone-4, qui donne bien un dinitro-2,4 phénylhydrazine (identifiée par son point de fusion en mélange avec un échantillon authentique), mais dont l'analyse n'a pas été très satisfaisante.



Le traitement de cet acétate d'énol par la potasse hydroalcoolique conduit, avec un mauvais rendement, à l'isochromanone-4 identifiée par son spectre de RMN. Plusieurs raisons peuvent être trouvées aux faibles rendements obtenus : lors de la réaction de Perkin, les condensations intermoléculaires sont inévitables ; par ailleurs, une quantité appréciable de diester est récupérée. Lors de l'hydrolyse de l'acétate d'énol, le milieu basique provoque des condensations, vraisemblablement la crotonisation de l'isochromanone libérée.

2° Cyclisation de l'(*o*-carbéthoxy) benzyloxyacétate d'éthyle. — La cyclisation du diacide précédent ne s'étant pas montrée d'intérêt préparatif, nous avons essayé de cycliser le diester selon Zupancic et Trpin (11), en opérant dans le diméthyl sulfoxyde et l'alcool absolu. Nous avons suivi les prescriptions de ces auteurs qui opèrent avec un gros excès d'éthylate et nous avons observé que les rendements baissaient si l'on ajoutait trop de diméthylsulfoxyde. Nous avons pu obtenir régulièrement des rendements de l'ordre de 60 p. 100, que l'on peut peut-être encore améliorer.



La condensation de Dieckmann de (A), $R = -COOC_2H_5$ conduit ainsi à la carbéthoxy-3 isochromanone-4 (D). Cet

ester β -cétonique a pu être identifié par ses spectres IR, de RMN et son analyse centésimale, mais il est difficile de le séparer du diester entraîné à la distillation. Nous avons donc traité l'ester β -cétonique, souillé de diester, par la soude alcoolique, repris les sels de sodium par l'eau et libéré les acides formés. Après extraction à l'éther et distillation, on constate que le seul produit isolable est l'isochromanone-4 (F). Ainsi les produits provenant du diester de départ (diacide ou acides-alcools de coupure au niveau du pont éther benzylique) sont restés dans la phase aqueuse, et l'acide β -cétonique (E) a subi une décarboxylation spontanée. L'isochromanone-4 peut être ainsi obtenue avec un rendement de l'ordre de 35 p. 100 à partir du diester A.

3° Étude physicochimique de l'isochromanone-4.

— L'isochromanone-4, solide incolore F 53°, $Eb_1 = 90^\circ$, a été caractérisée par les faits suivants : elle donne un dinitro-2,4 phénylhydrazine qui se décompose sans fondre au-dessus de $250^\circ C$ mais dont l'analyse centésimale est correcte. Son spectre U. V. montre une absorption à $\lambda_{max} = 212 \text{ nm}$, $\epsilon = 12\,600$ et 250 nm , $\epsilon = 11\,200$ (éthanol), alors que l'acétophénone absorbe à 243 nm , $\epsilon = 13\,100$; 278 nm , $\epsilon = 1\,100$ (12), 293 nm , $\epsilon = 1\,610$ et que la bande K du bromure de phénacyle est à 251 nm (13) ; l'oxygène en β du carbonyl exerce donc ici un effet bathochrome, sur la bande benzénique, du même ordre qu'un halogène.

Dans le spectre IR, la bande $\nu_{C=O}$ apparaît à $1\,700 \text{ cm}^{-1}$, elle est donc moins abaissée que dans l'acétophénone ($1\,686 \text{ cm}^{-1}$) : la présence d'un oxygène sur le carbone voisin doit provoquer un déplacement vers les fréquences élevées, comme le font les halogènes : on sait que dans les α -halogénocyclohexanones, le relèvement de fréquence est de l'ordre de 20 cm^{-1} . Il faut toutefois remarquer que le déplacement de $\nu_{C=O}$ par un halogène dépend, en série cyclanique, de la conformation, et qu'il a été attribué parfois à un effet de champ local plus qu'à l'effet attracteur de l'halogène. Il nous semble difficile de conclure dans le cas de l'isochromanone-4.

En ce qui concerne les bandes de vibration $C - O - C$, on trouve $\nu = 1\,110 \text{ cm}^{-1}$, qui doit correspondre à la vibration antisymétrique et que l'on trouve à $1\,100 \text{ cm}^{-1}$ dans le tétrahydropyranne. La vibration symétrique est peut-être responsable de la bande d'intensité moyenne à 835 cm^{-1} ; dans le tétrahydropyranne et les tétrahydropyrannols, cette bande se trouve vers 820 cm^{-1} et est très forte en Raman (14). Les autres bandes sont indiquées dans la partie expérimentale.

Le spectre de RMN est remarquablement simple : en dehors du massif aromatique ; deux pics respectivement à $4,27 \text{ ppm}$ (2 protons en 3) et $4,78 \text{ ppm}$ (2 protons en -1). L'attribution de ces pics peut être faite par analogie avec la diéthyl-1,4 isochromanone-4, dont les protons H-3 donnent un pic à $4,30 \text{ ppm}$. On remarquera que le pic du proton H-1 est à une valeur plus forte de δ que dans l'isochromanone et l'alcool benzylique ($4,78$ contre $4,65$ et $4,58 \text{ ppm}$ respectivement). Ce déplacement supplémentaire (13 ppm) peut être attribué à l'influence du carbonyl à travers le cycle aromatique. Il est à noter à ce propos que dans l'isochromanone-1, les protons en -4 forment un triplet centré

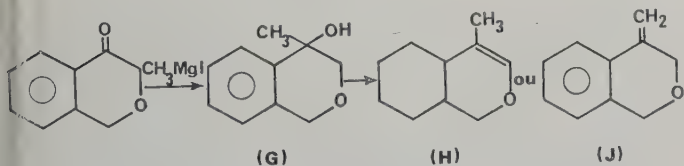
(*) Cette partie du travail a été réalisée en collaboration avec Madame C. NORMANT, pour qui l'isochromanone-4 était le produit

de base pour des agrandissements de cycle. Voir C. NORMANT-CHEFNAY, thèse Paris 1970.

à 3,02 ppm alors que ce triplet est à 2,77 ppm dans l'isochromanone : l'influence du carboxyle semble ainsi plus forte à travers le noyau que celle d'un groupe carbonyle.

Réactions effectuées à partir de l'isochromanone-4

La réduction de l'isochromanone-4 par l'aluminohydrure de lithium conduit à l'isochromanol, aisément déshydraté en isochromène. Les expériences à ce sujet font partie d'une autre série de recherches (15) et ne seront pas apportées ici. Les organomagnésiens conduisent à l'alcool tertiaire attendu. Nous avons particulièrement examiné le cas des magnésiens de l'iodure de méthyle et du bromobenzène. Avec l'iodure de méthylmagnésium, l'isochromanone-4, fournit le méthyl-4 isochromanol-4, qui reste souillé d'isochromanone. Deux expériences, faites avec des proportions différentes du magnésien, toujours en excès par rapport à la cétone, et dans les mêmes conditions, ont conduit sensiblement au même résultat : environ 70 p. 100 d'alcool et 30 p. 100 de cétone dans le mélange brut, après simple distillation, le dosage étant effectué par RMN ; on peut penser que cette constance des proportions alcool/cétone est due à une énolisation de la cétone par le magnésien. Mais ce point nous semble devoir être étudié plus en détail : en raison des faibles quantités de produit dont nous disposions, nous n'avons pu mesurer le dégagement éventuel de méthane. Or, avec le magnésien du bromobenzène, on ne récupère pas de cétone, et le spectre RMN. de l'isochromanone-4 montre qu'à l'état libre, la forme énolique n'est pas décelable. Ces observations correspondent mal aux travaux de Grignard et Savard (16) qui trouvent des taux d'énolisation de la pulégone de 26 p. 100 et 41 p. 100 respectivement, par CH_3MgI et $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$, et aux travaux de Kadesch (17) qui trouve que l'iodure de méthylmagnésium énolise seulement à 9 p. 100 l'acétophénone, comparable à l'isochromanone-4. Toutefois, la présence d'une liaison $\text{C} - \text{O}$ sur le carbone voisin du carbonyle peut ici faciliter l'énolisation.



Avec CH_3MgI , on obtient un alcool liquide (G), difficilement séparable de la cétone de départ. Le spectre RMN de cet alcool présente les pics suivants : 1,37 ppm, singulet ($-\text{CH}_3$) ; 3,55 ppm (2 H — 3) et 4,50 ppm (2 H — 1) alors que les protons en -1 de la cétone sortent à 4,72 ppm. Le proton du $-\text{OH}$ se trouve vers 3,35 ppm. La déshydratation de (G) pouvait amener à une compétition dans la formation du méthyl-4 isochromène (H) et du méthylène-4 isochromanone (J) : en effet, les alcools du même type, en série chromannique, donnent 95 p. 100 du chromène et 5 p. 100 du méthylène chromanne, nettement décelable, en milieu acide (18). Le méthyl-4 isochromanol-4 (utilisé brut, souillé d'isochromanone-4) a conduit exclusivement à la formation du méthyl-4 isochromène ce qui montre une plus grande

Dans le massif aromatique (4 protons), le proton en -5 (en ortho du carbonyle) est nettement séparé, et apparaît entre 8,0 et 8,2 ppm, les protons en -6,7 et 8 formant un système complexe entre 7,2 et 7,75 ppm.

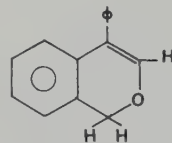
mobilité des H en -3 dans l'isochromanone que dans le chromanne. En RMN, les signaux du méthyl-4 isochromène sortent à 1,83 ppm, ($-\text{CH}_3$), doublet avec $J = 1,1$ Hz (couplage allylique) 4,85 ppm (CH_2 en -1) et 6,33 ppm (H en -3) doublet $J = 1,1$ Hz. Dans l'isochromanone, les H en -1 sortent à 4,68 ppm.

Lorsque l'on essaye de séparer par chromatographie préparative, le mélange brut (cétone + alcool), on obtient un produit de déshydratation dont le spectre RMN est superposable à celui du méthyl-4 isochromène. La déshydratation thermique ne semble donc pas conduire à (J), d'ailleurs thermodynamiquement défavorisé. On peut noter que (H) est le produit de déshydratation normalement attendu en milieu acide selon la règle de Saytzeff.

Dans le cas de l'éthyl-4 isochromanol-4, la déshydratation endo ou exocyclique conduirait au même degré de substitution de la double liaison créée. Nous n'avons pu séparer, en raison de la faible quantité de matière première dont nous disposions, le produit de déshydratation de l'alcool et l'isochromanone-4. Le spectre RMN du mélange, naturellement complexe, ne semble pas contenir de signaux que l'on puisse attribuer à l'enchaînement

$\phi > \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_3$. Mais nous ne pouvons conclure que la déshydratation soit purement endocyclique.

Avec le bromure de phénylmagnésium, nous avons vu que l'énolisation n'était pas décelable, et on obtient, en utilisant un excès de Grignard, le phényl-4 isochromanol-4, cristallisé, qui a pu être séparé du biphenyle inévitable grâce à sa faible solubilité à froid dans le cyclohexane. En RMN, on obtient trois pics uniques en dehors du massif des protons aromatiques : 3,86 ppm (2 protons en 3), 4,70 ppm (2 protons en 1), et 3,15 ppm ($-\text{OH}$). La déshydratation du phényl-4 isochromanol-4 ne pouvait conduire qu'au phényl-4 isochromène. Par chauffage à reflux d'une solution benzénique de phényl-4 isochromanol-4 contenant un peu d'acide paratoluène-sulfonique, on obtient le composé attendu, quantitativement. Le spectre RMN du phényl-4 isochromène ne laisse aucun doute sur la structure :



2H—1 à 4,97 ppm (singulet),
1H—3 à 6,60 ppm (singulet),
5H aromatiques, phényle en -4, à 7,25 ppm (singulet),
4H aromatiques, massif entre 6,80 et 7,20 ppm.

Nous disposons de trop peu de produit pour essayer l'aromatisation du phényl-4 isochromène en sel d'isobenzopyrilium.

Partie expérimentale

Essai de « chlorométhylation » de l'alcool phénacylique

L'alcool phénacylique est obtenu à partir du bromure de phénacyle, traité mole à mole par de l'acétate de potassium fondu ; on chauffe le mélange en milieu acide acétique pendant 2 heures. On chasse l'acide acétique, on reprend par l'eau, extrait à l'éther et distille. Nous avons essayé de préparer l'éther chlorométhyle de cet alcool en procédant comme dans la synthèse de l'isochroman. Nous avons obtenu un produit qui donne une 2,4-dinitrophénylhydrazone qui semble formé de deux parties :

— une partie qui se dissout dans l'alcool chaud et qui fond à 185° C,

— une partie qui reste insoluble et qui fond à 175° C.

La fraction soluble donne à l'analyse :

p. 100 C, 54,37 ; H, 3,95 ; N, 17,25.

Pour une mono 2,4-DNPH de la phényl-1 propane dione-1,2, on calcule :

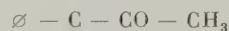
$C_{15}H_{14}N_4O_5$: p. 100 C, 54,87 ; H, 3,65 ; N, 17,07.

Il s'agit donc d'une mono-2-4 DNPH de la phényl-1 propane dione-1,2. Notons que ce composé est nettement jaune Colonge (19) indique pour la mono-DNPH $F = 181^\circ C$.

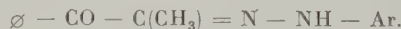
Quant à la partie insoluble dans l'alcool, certainement moins pure, il s'agit manifestement, d'après l'analyse, d'une mono-DNPH :

trouvé p. 100 C, 51,07 ; H, 4,38 ; N, 17,63.

On ne peut penser à la bis-DNPH qui d'après W. Lynn et J. English (20) a un point de fusion de 254° C. Cette seconde 2-4 DNPH, plus orangée et plus insoluble que la première, est peut-être la 2-4 DNPH

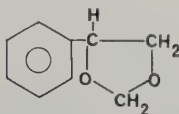


la première étant :



Essais de cyclisation à partir du styrène glycol

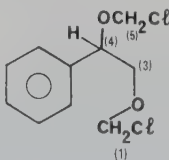
a) **Essai par chlorométhylation.** — Nous avons opéré à la façon habituelle sur 0,25 mole de styrène-glycol, en solution dans le dichloréthane (400 ml) ou le DMF (300 ml). On obtient alors un produit qui distille à 63°/1 mm et dont l'analyse et le spectre RMN correspondent au phényl-3 dioxolanne



Anal. : $C_9H_{10}O_2$: Calc. p. 100 : C, 72,00 ; H, 6,66.

Tr. p. 100 : C, 71,26 ; H, 6,71.

En dehors de cette fraction et après redistillation des produits de queue, on isole un produit qui bout vers 116°/1,5 mm. Ce produit donne plusieurs taches sur chromatoplaque (silicagel 254-366 HF, solvant : benzène) mais ces taches pourraient correspondre à une décomposition, car du chlore est détecté à l'analyse. Après étude du spectre RMN, on peut conclure qu'il s'agit du bis-éther chlorométhyle



Anal. : $C_{10}H_{12}O_2Cl_2$: Calc. p. 100 : C, 51,06 ; H, 5,10 ; Cl, 30,21.

Tr. p. 100 : C, 51,56 ; H, 5,59 ; Cl, 31,83.

Spectre RMN. — Protons en 3 : massif centré à 4,78 ppm $J = 6,5$ cps. Protons en -5 de OCH_2Cl : massif entre 4,82 et 5,20 ppm $J = 6,5$ cps ; mais ce massif se recouvre avec celui des protons en -1 de CH_2Cl centré à 5,38 ppm et celui du proton en 4, en α de $-OCH_2Cl$.

b) **Devant l'échec de la cyclisation directe,** lors de la chlorométhylation, nous avons essayé de cycliser le bis-éther chlorométhyle.

— Avec $TiCl_4$. — Au produit brut de chlorométhylation de 0,5 mole de styrène glycol, dilué dans 600 ml de dichloréthane, on ajoute lentement 12 g de $TiCl_4$, à -5° ; on laisse revenir à $0^\circ C$ de façon à ce que le contenu du ballon reste au moins 24 heures entre -5° et 0° . On décompose avec 200 ml de HCl 2,5 N. On décante, neutralise au bicarbonate, filtre le précipité minéral, sèche sur SO_4Na_2 , chasse le dichloréthane. Après plusieurs distillations, dont une sur colonne Haage, nous isolons, entre autres fractions, une partie qui cristallise. L'analyse des cristaux correspond au diphenyl-2,5 dioxanne 1-4

Anal. : $C_{16}H_{16}O_2$: Calc. p. 100 : C, 77,75 ; H, 7,46.

Tr. p. 100 : C, 78,88 ; H, 7,05.

$F : 135^\circ C$.

— Avec $SnCl_4$, à froid, le bis-éther chlorométhyle brut se résinifie immédiatement après l'addition de quelques gouttes de $SnCl_4$.

— Avec $AlCl_3$ dans le dichloréthane à -10° , le produit est complètement résinifié.

Essais à partir de l'éthoxy-1 phényl-1 éthanol-2

L'alcool phényléthylique est d'abord transformé en formiate ; on peut alors bromer en α du noyau benzénique par action du NBS en milieu tétrachlorure de carbone. On traite par l'éthylate de sodium en présence d'excès d'alcool, il y a précipitation du BrNa et on obtient l'éthoxy-1 phényl-1 éthanol-2 avec un très bon rendement (environ 70 p. 100) : $n_D^{18} = 1,5111$. $E_{1,5\text{ mm}} = 103^\circ$.

Anal. : $C_{10}H_{14}O_2$: Calc. p. 100 : C, 72,28 ; H, 8,43.
Tr. p. 100 : C, 72,45 ; H, 8,48.

Nous avons essayé ensuite d'obtenir l'éther chlorométhyle de l'éthoxy-1 phényl-1 éthanol-2 pour essayer de le cycliser en éthoxy-4 isochromanne par la méthode évoquée lors des synthèses d'isochromannes substitués en -1 ou en -3. Par cette méthode, nous n'avons jamais obtenu de produit cyclisé. Nous avons alors essayé de former l'éther chlorométhyle en milieu dichloréthane. Après chauffage du produit brut au reflux du dichloréthane, nous avons isolé en faible quantité :

1) Le phényl-1 chloro-1 éthanol-2. — $E_6 = 102^\circ$; $n_D^{25} = 1,5513$.

Anal. : C_8H_9OCl : Calc. p. 100 : C, 61,34 ; H, 5,75.
Tr. p. 100 : C, 61,10 ; H, 5,86.

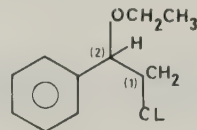
2) L'éther chlorométhyle du phényl-1 chloro-1 éthanol-2. — $E_{6\text{ mm}} = 112^\circ$ $n_D^{25} = 1,5305$.

Anal. : $C_9H_{10}OCl_2$: Calc. p. 100 : C, 51,50 ; H, 4,86.
Tr. p. 100 : C, 51,91 ; H, 4,66.

3) Par contre si l'on chauffe ce même produit de chlorométhylation dans le dichloréthane avec $AlCl_3$, on isole un autre produit de coupure de l'éther chlorométhyle, le phényl-1 éthoxy-1 chloro-2 éthane : $E_{14\text{ mm}} = 115^\circ$; $n_D^{25} = 1,516$.

Anal. : $C_{10}H_{13}OCl$: Calc. p. 100 : C, 65,03 ; H, 7,09.
Tr. p. 100 : C, 64,58 ; H, 6,97.

La structure de ce produit est confirmée en RMN : Protons aromatiques : massif entre 7,15 et 8,15 ppm. Proton en (2) : triplet centré à 4,90 ppm $J = 6,5$ cps. Protons en (1) : doublet centré à 3,72 ppm $J = 6,5$ cps. Protons OCH_2CH_3 : quadruplet centré à 3,40 ppm $J = 7$ cps. Protons OCH_2CH_3 : triplet centré à 1,17 ppm $J = 7$ cps.



Essais à partir de l'acide benzyloxyacétique

On a tout d'abord préparé le benzyloxyacétate d'éthyle en condensant le bromacétate d'éthyle sur du benzylate de sodium : dans un ballon tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, on place 500 ml d'alcool benzylique puis par morceaux, 23 g de sodium. Le métal disparaît assez difficilement même à chaud. On introduit ensuite 200 g de bromacétate d'éthyle (1,1 mole pour 1 mole de benzylate) il y a précipitation de bromure de sodium ; on laisse à reflux pendant 12 heures, laisse refroidir, filtre, chasse l'excès d'alcool benzylique et distille le benzyloxyacétate d'éthyle (rendement = 60 p. 100). $E_{10} = 135^\circ$; $n_D^{24} = 1,5008$.

Anal. : $C_{11}H_{14}O_3$: Calc. p. 100 : C, 68,04 ; H, 7,21.
Tr. p. 100 : C, 67,95 ; H, 7,27.

La cyclisation a été alors essayée :

— à partir de l'acide correspondant, à partir du chlorure d'acide.

Passage à l'acide puis cyclisation. — Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on met 0,2 mole d'ester (42 g) et 0,3 mole de NaOH dans 150 ml d'alcool ; après avoir laissé à reflux 2 heures, 100 ml d'alcool sont chassés et remplacés par un égal volume d'eau. On extrait à l'éther, la phase aqueuse est acidifiée à $pH = 1$. Une nouvelle extraction à l'éther est faite puis on sèche sur SO_4Na_2 . L'acide distille à $135^\circ/1,5\text{ mm}$: $n_D^{24} = 1,5251$.

Anal. : $C_9H_{10}O_3$: Calc. p. 100 : C, 65,06 ; H, 6,02.
Tr. p. 100 : C, 65,54 ; H, 6,12.

Cyclisation à l'aide de $H_3PO_4 + P_2O_5$. — Dans un ballon tricol de 1 litre muni d'une ampoule, d'un agitateur et d'un réfrigérant, on mélange : 60 g de P_2O_5 , 45 ml de PO_4H_3 à 85 p. 100, 300 ml de xylène anhydre. On porte à $100^\circ C$ pendant 2 heures. Une solution de 1/10 de mole d'acide soit 17 g dans 150 ml de xylène est ajoutée goutte à goutte en maintenant la température à 100° pendant 1 h 30 mn ; puis on laisse revenir à la température ambiante et reposer pendant 12 heures, on hydrolyse dans 500 g de glace, extrait à l'éther, lave avec une solution de CO_3Na_2 , sèche sur SO_4Na_2 , chasse l'éther, élimine le xylène par distillation. Dans ces conditions, on récupère l'acide. En opérant à l'ébullition du xylène, on obtient un produit qui distille à $160^\circ/1,5\text{ cm}$: $n_D^{19} = 1,5674$.

Anal. : $C_{15}H_{16}$: Calc. p. 100 : C, 91,78 ; H, 8,22.
Tr. p. 100 : C, 92,18 ; H, 8,11.

Ce produit pourrait être un diphenyl méthane : $(CH_3)_2C_6H_3 - CH_2 - C_6H_5$. Il y a eu coupure de l'acide benzyloxyacétique par l'acide polyphosphorique, formation du carbocation et substitution électrophile sur le xylène. Si on essaie la cyclisation sans solvant, en laissant l'acide benzyloxyacétique seulement 3 minutes en contact avec l'acide polyphosphorique, on obtient des résines.

Cyclisation à l'aide de ZnCl_2 . — 5 g de ZnCl_2 fondu sont placés dans un ballon avec 20 g d'acide, pendant 2 heures à 120°C . On laisse refroidir et on extrait à l'éther. Après séchage et évaporation de l'éther, on n'obtient que des résines. On a donc essayé des cyclisations à partir du chlorure d'acide.

Passage au chlorure d'acide et cyclisation.

Pour obtenir ce dernier, l'acide est chauffé à reflux avec du chlorure de thionyle jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de HCl puis on dégaze. Nous avons essayé différentes méthodes de cyclisation :

— SnCl_4 dans le benzène. — On ajoute peu à peu SnCl_4 (10 p. 100 du poids de chlorure d'acide) à une

solution benzénique du chlorure d'acide, et maintient à reflux pendant 5 heures. Un produit distille alors à $105^\circ/2\text{ mm}$, prend en masse $F : 25^\circ$. Il n'y a pas de dépression du point de fusion en mélange avec le diphénylméthane.

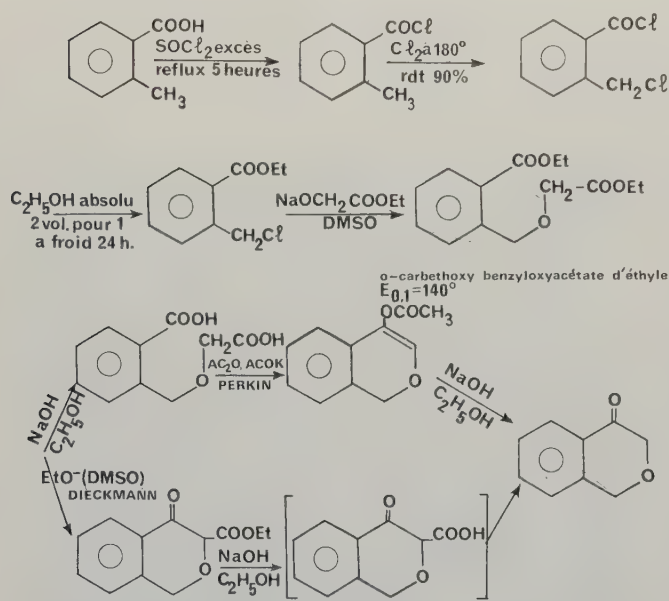
Anal. : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}$: Calc. p. 100 : C, 92,84 ; H, 7,13.

Tr. p. 100 : C, 93,06 ; H, 7,27.

En faisant l'addition du chlorure d'acide à une solution benzénique de SnCl_4 , nous avons isolé des cristaux solubles dans l'alcool $F = 80^\circ$. D'après l'analyse et le spectre I. R. il s'agit vraisemblablement d'un mélange d'*o*- et *p*-dibenzylbenzènes, pour lesquels la littérature indique $F : 83^\circ$ et $F : 87^\circ$, respectivement.

Essais à partir de l'*o*-carbethoxy benzyloxyacétate d'éthyle et de l'acide (*o*-carbethoxy benzyloxyacétique)

Synthèse de l'*o*-carbethoxy benzyloxyacétate d'éthyle. — Nous pouvons faire le schéma suivant indiquant les différentes étapes de synthèse de ce diester puis les cyclisations envisagées.



Nous mentionnerons les points délicats de synthèse jusqu'au stade diester

— **Passage au chlorure d'acide après 5 heures de reflux,** on chasse l'excès de SOCl_2 et on distille. Lors du passage au chlorure d'*o*-chlorométhyl benzoyle, la chloration se fait à 180°C . Il est prudent de s'arrêter à 90 p. 100 de chloration du produit sinon on obtiendrait un produit dichloré.

Passage à l'*o*-chlorométhyl benzoate d'éthyle. — A deux volumes d'alcool absolu, on ajoute un volume du chlorure d'acide précédent, on laisse 24 heures au repos puis on chasse l'alcool sous vide sans trop chauffer et on distille rapidement sans surchauffer pour éviter la condensation en phthalide.

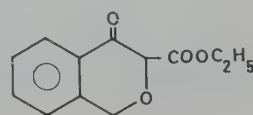
Passage à l'*o*-carbethoxy benzyloxyacétate d'éthyle. — **Formation du glycolate d'éthyle sodé :** on l'emploiera à raison de 2 moles par mole d'ester chloré. A 300 ml d'alcool, sont ajoutés lentement 20 g de Na puis l'alcool est chassé au maximum (sous vide). On remplace par 150 ml de DMSO sec et on additionne doucement 168 g (1,6 mole) de glycolate d'éthyle dilué dans 100 ml de DMSO. On laisse une nuit. Le lendemain, 160 g d'ester chloré (0,8 mole) dilué dans 150 ml de DMSO, sont additionnés on laisse 5 heures à froid puis on chauffe 5 heures à 60°C , on laisse refroidir.

On ajoute un égal volume d'eau glacée, ajuste éventuellement le pH à 7 avec HCl au 1/4. On extrait à l'éther au moins 6 fois, on lave les couches étherées à l'eau, on sèche sur SO_4Na_2 , on chasse l'éther, on distille (l'*o*-carbethoxy) benzyloxyacétate d'éthyle est obtenu avec un rendement de 65 p. 100. $E_{0,1\text{ mm}} = 140^\circ$; $n_D^{25} = 1,5005$.

Anal. : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$: Calc. p. 100 : C, 65,62 ; H, 7,03.

Tr. p. 100 : C, 65,01 ; H, 7,55.

Cyclisation du diester. — Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'un agitateur, d'un réfrigérant surmonté d'un tube à Cl_2Ca , et d'une ampoule, on place 625 ml d'alcool absolu, on y ajoute 36 g de sodium. Puis le montage est relié à une prise de vide de façon à pouvoir chasser l'alcool jusqu'à obtention de l'éthylate sec. On ajoute alors 300 ml de DMSO sec. Le contenu du ballon est porté à $60, 70^\circ\text{C}$, 0,25 mole de diester soit 67 g sont introduits rapidement, la température est maintenue à 110°C pendant 8 heures. On laisse refroidir, le contenu du ballon est versé dans 1,250 litre d'eau glacée, neutralisé à pH 6,5 ou 7, extrait au moins 5 fois avec 100 ml de benzène et séché sur Cl_2Ca . Les solvants sont chassés, on distille. On obtient un produit qui bout vers $135/0,1\text{ mm}$ celui-ci donne une 2-4 dinitrophénylhydrazone qui, d'après l'analyse et le spectre de RMN, est celle du cétoester.



Anal. : $C_{18}H_{16}N_4O_7$: Calc. p. 100 : C, 54,00 ; H, 4,00 ; N, 14,00.
Tr. p. 100 : C, 53,77 ; H, 4,64 ; N, 14,06.

Mais l'analyse et la RMN du produit distillé montrent que l'ester β -cétonique est souillé du diester de départ. N'ayant pas réussi à séparer le cétoester du diester, nous avons fait l'hydrolyse alcaline du mélange : dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant, on met 10 g de soude en pastilles et 200 ml d'alcool puis 30 g du mélange précédent. Le mélange est chauffé 2 heures à 70° C, 150 ml d'alcool sont chassés ; on reprend par un égal volume d'eau, extrait à l'éther, sèche sur SO_4Na_2 et chasse l'éther ; des cristaux jaunâtres apparaissent. A la distillation, on obtient l'isochromanone 4, avec un rendement de 40 p. 100. $E_{1mm} = 90^\circ$; $F = 53^\circ$; $n_D^{25} = 1,569$; cristallisé en aiguilles blanches (éther de pétrole).

Anal. : $C_9H_8O_9$: Calc. p. 100 : C, 72,97 ; H, 5,40.
Tr. p. 100 : C, 72,35 ; H, 5,59.

donne une 2-4 dinitrophénylhydrazone (acétate d'éthyle) de couleur orangée et qui se décompose sans fondre au-delà de 250° C.

Anal. : $C_{15}H_{12}O_5N_4$: Calc. p. 100 : C, 54,88 ; H, 3,68 ; N, 17,07.
Tr. p. 100 : C, 54,69 ; H, 3,77 ; N, 16,91.

Les spectres RMN et UV ont été décrits dans la partie théorique.

Spectre IR. — 3 030 cm^{-1} (ν_{CH} aromatique), 2 940 — 2 810 cm^{-1} (ν_{CH_2}), 1 700 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) 1 600 cm^{-1} (ν_{cycle} benzénique), 1 490 cm^{-1} (ν_{CH} aromatique conjugué avec $C=O$) 1 110 cm^{-1} (ν_{C-O-C} antisym.), 835 cm^{-1} (ν_{C-O-C} sym.), 770 — 740 — 710 (δ_{C-H} aromatiques hors du plan).

Synthèse de l'acide (o-carboxybenzyloxyacétique) et cyclisation. — Nous ne donnerons pas les détails de cette méthode qui est beaucoup moins rentable que la précédente. L'o-carbéthoxy-benzyloxyacétate d'éthyle est traité par de la soude alcoolique à 5 p. 100, filtré du sel de sodium, lavé à l'alcool, dissous dans l'eau ; ensuite la phase aqueuse est acidifiée jusque $pH = 1$. Le diacide précipite, les rendements sont quantitatifs. $F = 160^\circ$. La cyclisation se fait en employant 21 g de diacide (0,1 mole) pour 40 g d'acétate de potassium fondu et 100 ml d'anhydride acétique sec. On chauffe 1 heure à 100° C. On chasse l'anhydride acétique, reprend par l'eau, extrait à l'éther, lave au CO_2HNa , sèche sur SO_4Na_2 et distille. Ainsi, l'acétate d'énol de l'isochromanone -4, $E_3 = 115^\circ$, est de nouveau traité par de la soude alcoolique à 5 p. 100. A la distillation, on isole l'isochromanone-4 décrite ci-dessus.

Action de quelques magnésiens sur l'isochromanone-4

Action du magnésien de ICH_3 sur l'isochromanone-4 puis déshydratation de l'alcool correspondant. — Au magnésien préparé à partir de 8 g de ICH_3 dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute 7,4 g d'isochromanone-4, diluée dans 50 cm^3 d'éther anhydre à 0° C. Après hydrolyse dans la glace + NH_4Cl , on extrait à l'éther, sèche sur SO_4Na_2 et distille. Le produit, qui distille autour de 103° sous 2,5 mm, $n_D^{25} = 1,5738$, est un mélange de la cétone de départ et d'hydroxy-4 méthyl-4 isochromanone. Il semble très difficile de séparer ces deux composés. D'après le spectre de RMN, on peut déduire les proportions de chacun : 32 p. 100 de cétone, 68 p. 100 d'alcool. Ce mélange est chauffé avec de l'acide paratoluène sulfonique pendant 1 heure environ à 100° C. Par distillation, on peut obtenir un mélange enrichi en méthyl-4 isochromène. Ainsi la fraction $E_3 = 62^\circ$ contient 78 p. 100 d'isochromène, d'après le spectre de RMN. Par CPV préparative, sur silicone à 225°, nous avons pu obtenir le méthyl-4 isochromène pur.

Action de C_6H_5MgBr sur l'isochromanone-4 et déshydratation de l'alcool correspondant. — Au magnésien préparé à partir de 4,7 g de bromobenzène fraîchement distillé, dans 50 ml d'éther anhydre, est opposé 2,5 g d'isochromanone-4 diluée dans 50 ml d'éther anhydre à 0° C. On laisse revenir à la température ordi-

naire, on hydrolyse par une solution glacée de NH_4Cl , extrait à l'éther, et sèche sur SO_4Na_2 . Après évaporation de l'éther, il reste un produit cristallisé fondant vers 80° C. Le spectre RMN montre qu'il s'agit du mélange de phényl-4 isochromanol-4 et de biphenyle. Par lavages répétés au cyclohexane froid, dans lequel seul le biphenyle est relativement soluble, un produit qui fond à 105° C, est isolé son spectre ne présente plus la bande carbonyle de l'isochromanone-4, et le décompte des protons aromatiques, dans le spectre RMN, indique que le biphenyle a été éliminé.

Phényl-4 isochromanol-4. — F 105° C.

Spectre IR. — 3 480 cm^{-1} et 3 350 cm^{-1} (ν_{OH} tertiaire), 3 030 (ν_{CH} aromatique), 2800 à 300 cm^{-1} (ν_{CH_2}), 1 580 cm^{-1} (ν_{cycle} benzénique), 1 480 cm^{-1} (ν_{CH} aromatique), 1 440 cm^{-1} (δ_{CH_2}), 1 150 cm^{-1} (ν_{C-O-H}), 1 110 cm^{-1} (ν_{C-O} de l'alcool), 1 060 cm^{-1} (ν_{C-O-C}).

Déshydratation en isochromène. — A 0,7 g de l'alcool précédent, sont ajoutés 10 ml de benzène et 0,1 g d'acide paratoluène sulfonique. On laisse à reflux pendant 2 heures. Après départ du benzène, on isole le phényl-4 isochromène, dont le spectre RMN a été décrit dans la partie théorique, et dont le spectre IR ne présente plus de bande OH, il y a apparition d'une bande à 1 620 cm^{-1} correspondant à la vibration de la double liaison, abaissée par la conjugaison avec les noyaux aromatiques en α .

CONCLUSIONS

Si les isochromanones-4 disubstitués en 1 sont régulièrement accessibles, il n'en est pas de même de la simple isochromanone-4 : les essais de cyclisation d'éthers chlorométhyliques d'alcools phényléthyliques présentant une substitution autre qu'un alkyle en α , ont tous échoués.

Par contre, l'isochromanone-4 est accessible par cycli-

sation des acides convenables selon Perkin, ou mieux de diesters selon Dieckmann ; la carbéthoxy-3 isochromanone-4 est d'ailleurs isolable.

A partir de l'isochromanone-4, nous avons indiqué à la fin de notre travail quelques réactions qui ouvrent la voie aux isochromènes substitués en -4.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) *Organic Syntheses*, vol. II, p. 480.
- (2) J. COLONGE, G. DESCOTES et M. FOURNIER. — *C. R.*, 1964, **258**, 4083.
- (3) J. COLONGE, G. DESCOTES et M. FOURNIER. — *C. R.*, 1964, **259**, 3566.
- (4) P. MAITTE. — *Ann. Chim.*, 1954, **9**, 431.
- (5) *Organic Syntheses*. — Vol. III, p. 547.
- (6) G. FONTAINE et P. MAITTE. — *C. R. Acad. Sci.*, 1964, **258**, 4583.
- (7) BREDERECK. — *Ber.*, 1939, **72**, 1414, 1422.
- (8) DAVIES et W. PERKIN. — *J. chem. Soc. (London)*, 1922, **121**, 2202.
- (9) C. NORMANT, J. THIBAUT et P. MAITTE. — *C. R.*, 1968, **267**, p. 547, 549.
- (10) MORGAN et PORTER. — *J. chem. Soc.*, 1926, 1262.
- (11) B. G. ZUPANCÉE et J. TRPIN. — *Monatshefte für Chemie*, 1967, **98**, 369, 372.
- (12) A. E. GILLAM. — *Electronic Absorption Spectroscopy* (Arnold), p. 141.
- (13) H. H. WASSERMAN et M. J. GURBUNOFF. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1958, 4568.
- (14) D. H. WHIFFEN. — *J. chem. Soc.*, 1966, 1350.
- (15) C. NORMANT-CHEFNAY. — Thèse sous presse.
- (16) V. GRIGNARD et J. SAVARD. — *Bull. Soc. chim. belges*, 1927, **36**, 97.
- (17) KADESCH. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 1207.
- (18) F. BARANTON, G. FONTAINE et P. MAITTE. — *Bull. Soc. chim.*, 1968, 4203.
- (19) J. COLONGE, G. DESCOTES et M. FOURNIER. — *C. R.*, 1964, **259**, 3566.
- (20) W. LYNN et J. ENGLISH. — *J. Amer. chem. Soc.*, 1951, **73**, 4284.

